



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Estudos de Vias Sintéticas Catalíticas para
Benzociclo-alcanóis e Análogos – Potenciais
Fármacos para a Doença de Alzheimer**

Cátia Marques Guarda

Orientação: Professor Doutor Anthony J. Burke

Doutora Carolina Marques

Mestrado em Química

Área de especialização: *Química Orgânica*

Dissertação

Évora, 2016



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Estudos de Vias Sintéticas Catalíticas para
Benzociclo-alcanóis e Análogos – Potenciais
Fármacos para a Doença de Alzheimer**

Cátia Marques Guarda

Orientação: Professor Doutor Anthony J. Burke

Doutora Carolina Marques

Mestrado em Química

Área de especialização: *Química Orgânica*

Dissertação

Évora, 2016

Esta dissertação foi realizada a fim de obter o grau de Mestre em Química pela Universidade de Évora.

Este trabalho foi realizado no âmbito do projeto INMOLFARM: Molecular Innovation and Drug Discovery) (ALENT-57-2011-20).

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Durante este trabalho de Mestrado muitos foram os obstáculos com que me deparei e sem a ajuda de certas pessoas nunca teria sido possível ultrapassá-los. Por isso, quero aqui expressar a minha gratidão a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos coordenadores do Mestrado em Química, Professora Doutora Manuela Carrott, Professor Doutor João Nabais e Professor Doutor Paulo Mendes, agradeço-lhes a oportunidade e o privilégio que tive em frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica e científica.

Ao Professor Doutor Anthony J. Burke, orientador deste trabalho, agradeço a confiança em mim depositada e a oportunidade que me deu para ingressar no mundo da investigação. Fico-lhe também grata pelo seu conhecimento, dedicação, apoio e disponibilidade demonstrada ao longo do trabalho. Foi uma honra trabalhar consigo.

À Carol, um muito obrigada por ter aceite coorientar o meu trabalho de Mestrado. A ela agradeço-lhe também a paciência, a disponibilidade, a alegria, o carinho e a amizade demonstrada. Fico-lhe para sempre grata pela ajuda, o apoio e a preocupação nesta fase de escrita da dissertação. És um exemplo a seguir!

Aos restantes colegas de laboratório, em especial à Bete, por toda a ajuda, ensinamento, companheirismo e momentos de diversão durante estes dois anos.

À minha família, em especial, aos meus pais, irmãos e avós, que não só neste momento mas em toda a minha vida estiveram ao meu lado. Agradeço-lhes o apoio incondicional, o carinho, a compreensão e o incentivo em todos os momentos da minha vida. Obrigada do fundo coração por sempre acreditarem em mim!

Ao Paulo, um agradecimento especial, por sempre acreditar em mim, pela transmissão de confiança e pela valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho, pelo apoio e carinho diário, pelos elogios e incentivos sem fim, pelas semanas de férias que perdeu só para me fazer companhia, por aturar o meu mau humor durante esta fase. A ele, muito obrigada! És o melhor!

Às minhas miguxas lindas, muito obrigada por todos estes anos. Foram fantásticos!

À Deolinda, pelas gargalhadas e por todo o apoio técnico.

Às minhas colegas de Mestrado que, de uma forma ou de outra, me deram apoio e amizade durante a realização deste trabalho.

A todos, um bem-haja!

Resumo

A doença de Alzheimer constitui uma ameaça significativa a nível mundial. Estima-se que, mundialmente existam cerca de 35 milhões de pessoas afetadas por este tipo de demência.

Os compostos contendo um esqueleto benzocicloalcanol (que incluem benzofuranos e di-hidrobenzofuranóis) mostram atividades biológicas significativas e possuem muito potencial no tratamento das doenças neurodegenerativas.

Nos últimos anos têm havido avanços significativos no campo das reações catalisadas por metais. As reações de adição nucleófila intramolecular e a de Heck intramolecular constituem metodologias importantes para a síntese de benzocicloalcanóis.

No âmbito deste trabalho, pretendia-se sintetizar uma biblioteca de compostos contendo um esqueleto benzocicloalcanol. A estratégia adotada para a síntese de di-hidrobenzofuranóis envolveu um método de ciclização catalítica de cetonas aril-éteres e para a síntese de benzofuranos, um método de ciclização catalítico de enoatos e enamidas (amidas de Weinreb). Várias condições foram estudadas.

Palavras-chaves: catálise, síntese, compostos biologicamente ativos, quiralidade, enantiosseletividade, doença de Alzheimer.

Abstract

Studies on Synthetic Catalytic Pathways to Benzocycloalkanols and Derivatives – Potential Drugs for Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease constitutes a significant threat worldwide. It is estimated that there are about 35 million people worldwide suffering from this type of dementia.

The compounds containing a benzocycloanol scaffold (including benzofurans and dihydrobenzofurans) show significant biological activity and have great potential in the treatment of neurodegenerative diseases.

In recent years there have been many advances in the field of catalyzed reactions by transition-metals. The intramolecular nucleophilic addition and the intramolecular Heck reactions constitute important methods for the synthesis of benzocycloalkanols.

Within this work, the main goal was to synthesize a library of compounds containing a benzocycloanol scaffold. The adopted strategy for the synthesis of dihydrobenzofurans was the catalytic cyclization of aryl ether ketones and for the synthesis of benzofurans, the catalytic cyclization of enoates and enamides (Weinreb amides). Several conditions were studied.

Keywords: catalysis, synthesis, biologically active compounds, chirality, enantioselectivity, Alzheimer's disease.

Abreviaturas

Ac	Acetilo
Amb.	Ambiente
Ar	Arilo
ArH	Hidrogénios aromáticos
B	Base
BBBPY	4,4'-Di- <i>terc</i> -butil-2,2'-dipiridilo
(R)-BINAP	(R)-(+)-(1,1-binaftaleno-2,2-diil)bis(difenilfosfina)
bmim	1-Butil-3-metilimidazólio
B(OMe)₃	Borato de trimetilo
B₂pin₂	Bis(pinacolato)diborano
bpy	2,2-Bipiridina
Bu	Butilo
<i>t</i>Bu	<i>terc</i> -Butilo
CCF	Cromatografia em camada fina
CCP	Clorocromato de piridínio
COD	1,5-Ciclooctadieno
CyJohnPhos	(2-Bifenil)diciclohexilfosfina
<i>p</i>-Cymene	<i>para</i> -Cimeno

d	Dupleto
dba	Dibenzilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Duplo-dupleto
DFT	Teoria do funcional da densidade (do inglês <i>density functional theory</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Periodinano de Dess-Martin (do inglês <i>Dess-Martin periodinane</i>)
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPEPhos	(Oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina)
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dt	Duplo-triplete
E2	Eliminação bimolecular
ee	Excesso enantiomérico
Eq.	Equivalente(s)
Et	Etilo
FDA	Do inglês <i>Food and Drug Administration</i>

H	Hora(s)
HBpin	Pinacolborano
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês <i>high-performance liquid chromatography</i>)
IV	Infra-vermelho
J	Constante de acoplamento em Hertz
m	Multiplete
M	Molar
Me	Metilo
min.	Minutos
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sódio
nba	2,5-Norbornadieno
n.d.	Não determinado
NMI	N-Metilimidazole
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
o	<i>orto</i>

OAc	Acetato
OMe	Metoxilo
OTf	Trifluorometanossulfonato
PCy₃	Triciclohexilfosfina
p.f.	Ponto de fusão
pH	Potencial de hidrogénio
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
PtBu₃HBF₄	Tri- <i>terc</i> -butilfosfina tetrafluoroborato
q	Quadrupletto
R	Radical substituinte
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
R.P.	Reagente de partida
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropilbifenilo
δ	Desvio químico em ppm
s	Singuleto
S_N2	Substituição nucleófila bimolecular
SPhos	2-Diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

t	Tripleto
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBAAc	Acetato de tetrabutilamónio
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina- <i>N</i> -óxido
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TMOF	Trimetilortoformato
Tol	Tolilo
(<i>R</i>)-Tol-SDP	(<i>R</i>)-(+)-7,7'-Bis[di(4-metilfenil)fosfino]-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-spirobiindano
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamónio
t.r.	Tempo reacional
Ts	Tosilo
TsOH.H₂O	Ácido <i>p</i> -toluenossulfónico monohidratado
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Abreviaturas	vii
1. Introdução geral.....	1
1.1 Os metais de transição em catálise	2
1.1.1 Paládio: O metal de transição eleito	3
1.2 Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição	6
1.2.1 Perspetiva Histórica	6
1.2.2 Acoplamento cruzado catalisado por paládio	7
1.3 Reações de ciclização catalisadas por metais de transição	11
1.3.1 Arilações intramoleculares.....	11
1.3.2 Reação de Mizoroki-Heck intramolecular	14
1.4 A importância dos compostos heterocíclicos	16
1.4.1 Os compostos heterocíclicos e a doença de Alzheimer	18
1.5 Contextualização e estratégia adotada	19
2. Estudo de vias para a síntese de di-hidrobenzofuranóis: Resultados e Discussão ..	21
2.1 Síntese de álcoois aril-éteres	22
2.1.1 Abordagem inicial	22
2.1.2 Síntese de derivados de 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (2a).....	22
2.2 Oxidação dos álcoois aril-éteres	25
2.2.1 Considerações gerais.....	25
2.2.2 Síntese dos derivados das cetonas aril-éteres.....	25
2.3 Reações de borilação catalisadas por metais	28
2.3.1 Uma revisão nos processos de borilação.....	28
2.3.2 Tentativa de borilação dos derivados de cetonas aril-éteres.....	30
2.4 Alternativa às reações de borilação catalisadas por metais de transição	33
2.4.1 Reação de borilação com <i>n</i> BuLi (1.6 M em hexano).....	33
2.4.2 Proteção do grupo carbonilo e reação de borilação.....	33
2.5 Adição nucleófila intramolecular	36
2.5.1 Considerações gerais.....	36

2.5.2 Adição nucleófila intramolecular dos derivados das cetonas aril-éteres	37
3. Estudo de vias para a síntese de benzofuranos: Resultados e Discussão	44
3.1 Oxidação do álcool primário aril-éter	45
3.1.1 Primeira abordagem	45
3.1.2 Tentativa de síntese dos aldeídos	46
3.2 Alternativa aos métodos de oxidação clássicos	49
3.2.1 Conceito geral	49
3.2.2 Síntese dos éteres de fenilalilo	50
3.2.3 Oxidação dos éteres de fenilalilo	51
3.3 Síntese de enoatos e enamidas através de uma reação de Wittig	54
3.3.1 Uma revisão da reação de Wittig	54
3.3.2 Síntese de enoatos e enamidas	55
3.4 Tentativa de borilação	58
3.5 Reação de Mizoroki-Heck intramolecular	60
3.5.1 Abordagem mais detalhada	60
3.5.2 Tentativa de ciclização dos enoatos e enamidas por meio de uma reação de Mizoroki-Heck intramolecular	63
4. Conclusão e perspectivas futuras	72
5. Parte experimental	75
5.1 Considerações gerais	76
5.2 Síntese de álcoois secundários aril-éteres	76
5.2.1 Procedimento geral	76
5.2.2 Síntese de 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (2a)	77
5.2.3 Síntese de 1-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propan-2-ol (2b)	78
5.2.4 Síntese de 1-(2-bromo-4-fluorofenoxi)propan-2-ol (2c)	79
5.2.5 Síntese de 1-(2-bromo-4-metilfenoxi)propan-2-ol (2d)	80
5.2.6 Síntese de 1-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)propan-2-ol (2e)	80
5.2.7 Síntese de 1-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ol (2f)	81
5.2.8 Síntese de 1-[(3-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ol (2g)	82
5.2.9 Síntese de 1-(2-bromo-3-metoxifenoxi)propan-2-ol (2h)	83
5.2.10 Síntese de 1-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]propan-2-ol (2i)	83
5.3 Síntese de cetonas aril-éteres	84

5.3.1 Procedimento geral.....	84
5.3.2 Síntese de 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (3a)	84
5.3.3 Síntese de 1-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propan-2-ona (3b)	85
5.3.4 Síntese de 1-(2-bromo-4-fluorofenoxi)propan-2-ona (3c)	86
5.3.5 Síntese de 1-(2-bromo-4-metilfenoxi)propan-2-ona (3d).....	87
5.3.6 Síntese de 1-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)propan-2-ona (3e)	87
5.3.7 Síntese de 1-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ona (3f)	88
5.3.8 Síntese de 1-[(3-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ona (3g).....	89
5.3.9 Síntese de 1-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]propan-2-ona (3h)	89
5.3.10 Síntese de 1-(2-bromo-3-metoxifenoxi)propan-2-ona (3i).....	90
5.4 Síntese do acetal cíclico	91
5.4.1 Síntese de 2-[(2-bromofenoxi)metil]-2-metil-1,3-dioxalano (4a).....	91
5.5 Síntese do ácido borónico.....	92
5.5.1 Síntese do ácido borónico 2-[2-oxopropoxi(fenil)] (5a).....	92
5.6 Síntese dos álcoois primários aril-éteres	93
5.6.1 Procedimento geral.....	93
5.6.2 Síntese de 2-(2-bromofenoxi)etanol (7)	93
5.6.3 Síntese de 3-(2-bromofenoxi)propan-1-ol (8).....	94
5.6.4 Síntese de 4-(2-bromofenoxi)butan-1-ol (9).....	94
5.7 Síntese de aldeídos a partir de álcoois primários	95
5.7.1 Procedimentos gerais.....	95
i) Oxidação com CCP	95
ii) Oxidação com DMP	95
5.7.2 Síntese de 3-(2-bromofenoxi)propanal (11)	96
5.7.3 Síntese de 4-(2-bromofenoxi)butanal (12)	96
5.8 Síntese de éteres de fenilalilo	97
5.8.1 Procedimento geral.....	97
5.8.2 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromobenzeno (13a)	97
5.8.3 Síntese de 2-(aliloxi)-1-bromo-4-fluorobenzeno (13b).....	98
5.8.4 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromo-4-fluorobenzeno (13c)	99
5.8.5 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromo-4-metilbenzeno (13d)	99
5.8.6 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromo-4,5-difluorobenzeno (13e).....	100

5.8.7 Síntese de 2-(aliloxi)-1-bromonaftaleno (13f)	101
5.8.8 Síntese de 2-(aliloxi)-3-bromonaftaleno (13g).....	101
5.8.9 Síntese de 3-(aliloxi)-2-bromopiridina (13h).....	102
5.8.10 Síntese de 2-(aliloxi)-4-bromo-1-metilbenzeno (13i)	103
5.9 Síntese de aldeídos aril-éteres.....	103
5.9.1 Procedimentos gerais.....	103
i) Oxidação de Lemieux-Johnson.....	103
ii) Variante à oxidação de Lemieux-Johnson.....	104
5.9.2 Síntese de 2-(2-bromofenoxi)acetaldeído (10a)	104
5.9.3 Síntese de 2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)acetaldeído (10b)	105
5.9.4 Síntese de 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)acetaldeído (10c).....	105
5.9.5 Síntese de 2-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)acetaldeído (10e)	106
5.9.6 Síntese de 2-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]acetaldeído (10f).....	107
5.9.7 Síntese de 2-[(3-bromonaftalen-2-il)oxi]acetaldeído (10g)	108
5.9.8 Síntese de 2-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]acetaldeído (10h).....	108
5.9.9 Síntese de 2-(5-bromo-2-metilfenoxi)acetaldeído (10i)	109
5.10 Síntese de enoatos e enamidas (amidas de Weinreb)	109
5.10.1 Procedimento geral.....	109
5.10.2 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-(2-bromofenoxi)but-2-enoato de etilo (14a)	110
5.10.3 Síntese de (<i>E</i>)-4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (14b)	111
5.10.4 Síntese de (<i>E</i>)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (14c)	112
5.10.5 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (14e)	113
5.10.6 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]but-2-enoato de etilo (14f)	114
5.10.7 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]but-2-enoato de etilo (14h) ..	115
5.10.8 Síntese de (<i>E</i>)-4-(5-bromo-2-metilfenoxi)but-2-enoato de etilo (14i).....	116
5.10.9 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-(2-bromofenoxi)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15a)	117
5.10.10 Síntese de (<i>E</i>)-4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15b)	118
5.10.11 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15c).....	119

5.10.12 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15e)	120
5.10.13 Síntese de (<i>E</i>)-4-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15f)	121
5.10.14 Síntese de (<i>E/Z</i>)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15h)	122
5.10.15 Síntese de (<i>E</i>)-4-(5-bromo-2-metilfenoxi)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxibut-2-enamida (15i)	123
6. Tentativa de borilação das cetonas aril-éteres, dos aldeídos aril-éteres e enoatos	124
6.1 Procedimento geral.....	124
i) Com um catalisador de paládio	124
ii) Com um catalisador de irídio	12
7. Tentativa de adição nucleófila intramolecular	125
7.1 Procedimento geral.....	125
i) Com um catalisador de paládio.....	125
ii) Com um catalisador de ródio	126
iii) Com um catalisador de rutênio	126
8. Tentativa da reação de Mizoroki-Heck intramolecular	127
8.1 Procedimento geral.....	127
6. Referências bibliográficas.....	128

Índice de Figuras

Figura 1: O crescimento do número de publicações tendo por base o trabalho dos investigadores laureados com o prémio Nobel da Química em 2010. ³⁹	10
Figura 2. Alguns tipos de unidades cíclicas presentes em importantes compostos biologicamente ativos. Amiodarona (benzofurano), avicenol A (di-hidrobenzofuranol), cromacalim (di-hidrobenzopiranol) e varfarina (benzopirano). ⁶²	17
Figura 3. Fármacos contendo unidades heterocíclicas aprovados pela FDA para o tratamento da doença de Alzheimer. ^{66,67}	18
Figura 4: Estrutura do CCP. ⁸²	25
Figura 5: Oxidantes (TPAP, ^{124,125} TEMPO ¹²³ e DMP). ⁸⁴	46
Figura 6: Estrutura geral das enamidas obtidas (amida de Weinreb).....	58

Índice de Tabelas

Tabela 1. Tentativa de otimização das condições reacionais na reação de borilação com <i>n</i> BuLi.	36
Tabela 2: Condições testadas para a tentativa de ciclização do composto 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (3a) no di-hidrobenzofuranol (6a), utilizando catalisadores de paládio	38
Tabela 3: Condições testadas para a tentativa de ciclização do composto 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (3a) no di-hidrobenzofuranol (6a), utilizando catalisadores de ródio e ruténio.....	42
Tabela 4. Oxidação dos álcoois primários (7), (8) e (9) utilizando métodos de oxidação clássicos. ⁸²	48
Tabela 5. Tentativa de borilação dos aldeídos aril-éteres.....	59
Tabela 6: Tentativa de ciclização do composto <i>E</i> -(14f) no benzofurano (16f) utilizando como catalisador uma fonte de paládio.....	64

Índice de Esquemas

Esquema 1: Ciclo catalítico geral de reações catalisadas por paládio. ²¹	5
Esquema 1.1: Mecanismo genérico da reação de inserção de olefinas. ²¹	5
Esquema 1.2: Mecanismo genérico da reação de eliminação β -hidreto. ²¹	6
Esquema 1.3: Mecanismo genérico da reação de transmetalção. ²¹	6
Esquema 2: Realização de reações de acoplamento cruzado. ³²	7
Esquema 3: Reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. ^{29,33-37}	8
Esquema 3.1: Ciclos catalíticos gerais para as reações de Mizoroki-Heck, Negishi e Suzuki-Miyaura. ³²	11
Esquema 4: Adição nucleófila intramolecular de aril-cetonas para a obtenção de álcoois cíclicos, pelo grupo de Yamamoto. ⁴¹	12
Esquema 4.1: <i>O</i> -arilação intramolecular de enolatos catalisada por paládio, descrito por Gillmore e os seus colaboradores. ⁴⁰	12
Esquema 4.2: Uma adição nucleófila intramolecular descrita por Solé e colaboradores. ⁴²	13
Esquema 4.3: Ciclização intramolecular de aldeídos para a obtenção de derivados de cetonas cíclicas e cromanóis. ⁴³	13
Esquema 4.4: Adição intramolecular de iminas catalisada por paládio. ⁴⁴	14
Esquema 5: Reação de ciclização de Mizoroki-Heck intramolecular, por Mori e colaboradores. ^{46,47}	14
Esquema 5.1: Síntese de indolonas publicada pelos grupos de Mori e de Heck. ^{46,48,49}	15
Esquema 5.2: Síntese de éteres cíclicos pelo grupo de Negishi. ⁵¹	15
Esquema 5.3: Reação intramolecular do tipo Mizoroki-Heck, utilizando como catalisador o cobalto, descrita pelo grupo de Oshima. ⁴⁵	15
Esquema 5.4: Acoplamento cruzado intramolecular catalisado por paládio entre um iodeto de arilo e um radical alilo, descrito por Lautens e colaboradores. ⁵²	16
Esquema 5.5: Reação de Heck de redução assimétrica de haletos de arilo, descrito por Yue, Hirao e Zhou. ⁵³	16
Esquema 6: Estratégia sintética para a síntese de di-hidrobenzofuranóis a) através da ciclização de cetonas; e benzofuranos b) através da ciclização de enoatos e enamidas.	20
Esquema 7: Síntese de 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (2a) usando as condições de Kazemi e co-autores. ⁷⁵	23
Esquema 7.1: Síntese dos derivados do álcool 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (2)	24

Esquema 8: Síntese das cetonas aril-éteres (3), utilizando o CCP como agente oxidante	26
Esquema 8.1: Mecanismo geral proposto para a oxidação de álcoois aril-éteres utilizando como agente oxidante o CCP. ⁸⁶	27
Esquema 9: Borilação de haletos de arilo catalisada por paládio, por Miyaura e colaboradores. ⁹³	28
Esquema 9.1: Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de haletos de arilo com pinacolborano envolvendo um intermediário catiónico de paládio. ^{94,96}	30
Esquema 9.2: Tentativa de borilação de (3a) e (3e) utilizando as condições de Masuda e colaboradores. ⁹⁶	30
Esquema 9.3: Tentativa de borilação de (3b) utilizando as condições do grupo de Hoarau. ⁹⁹	31
Esquema 9.4: Tentativa de borilação de (3a) e (3f) utilizando as condições de Hartwing e colaboradores. ⁹¹	32
Esquema 9.5: Via de síntese alternativa para a obtenção do produto borilado. ⁷⁵	32
Esquema 9.6: Reação de borilação descrita por Liu e Lu. ¹⁰⁴	33
Esquema 9.7: Proteção do grupo carbonilo do composto (3a). ¹⁰⁸	34
Esquema 9.8: Mecanismo proposto para a proteção do grupo carbonilo da cetona com etilenoglicol. ¹⁰⁸	35
Esquema 9.9: Borilação do composto (4a) utilizando as condições de Liu e Lu. ¹⁰⁴	35
Esquema 10: Síntese de derivados de oxindóis através da adição nucleófila intramolecular: a) pelo grupo de Kündig, ¹¹⁴ b) pelo grupo de Jia. ¹¹⁶	37
Esquema 10.1: Tentativa de ciclização do composto (3f). ⁴³	41
Esquema 10.2: Tentativa de ciclização do composto (3f) utilizando um catalisador de ródio.....	43
Esquema 11: Síntese dos álcoois (7), (8) e (9) usando as condições de Kazemi e co-autores. ⁷⁵	47
Esquema 12: Melhorias à oxidação de Lemieux-Johnson, a) adição de 2,6-lutidina, ¹³² b) adição de NMO. ¹³⁴	49
Esquema 12.1: Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromobenzeno (13a).....	50
Esquema 12.2: Biblioteca de éteres de fenilalilo (13)	50
Esquema 12.3: Reação de oxidação para a síntese dos aldeídos aril-éteres (10) utilizando as condições de Lemieux e Johnson. ¹³⁰	51
Esquema 12.4: Mecanismo geral proposto para a síntese dos aldeídos aril-éteres pela oxidação de Lemieux-Johnson. ¹³⁰	52

Esquema 12.5: Tentativa de oxidação utilizando 2,6-lutidina. ^{132,136-138}	53
Esquema 12.6: Reação de oxidação para a síntese dos aldeídos aril-éteres (10), utilizando OsO ₄ e NMO. ¹³⁴	53
Esquema 13: A reação de Wittig, em que X, Y, Z podem ser alquilo, arilo ou alcóxilo e R ² pode ser alquilo, arilo, vinilo ou um grupo eletroaceitador. No caso dos aldeídos, R ¹ é um alquilo/arilo e R ² é um H. ¹⁴⁰	54
Esquema 13.1: Reação geral de Wittig para a obtenção de: i) enoatos (14); ii) enamidas (15).....	56
Esquema 13.2: Mecanismo proposto para a reação de Wittig, baseado no mecanismo de Vedejs. ¹⁴³	57
Esquema 14: Tentativa de borilação de <i>E</i> -(14a) e <i>E</i> -(14f) baseada nas condições do grupo de Masuda. ⁹⁶	58
Esquema 15: Exemplo de uma endo-ciclização formado um composto com estereoquímica Z. ⁴⁶	61
Esquema 15.1: Processo de inserção-coordenação do alceno. ¹⁵⁵	62
Esquema 15.2: Mecanismo simplificado e proposto da reação de Mizoroki-Heck. ¹⁵²	67
Esquema 15.3: Explicação esquemática para a ocorrência de isomerização do composto <i>E</i> -(14f).....	68
Esquema 15.4: Tentativa de ciclização do composto <i>E</i> -(14a) e <i>E</i> -(15a).....	69
Esquema 15.5: Tentativa de ciclização de <i>E</i> -(14f) usando CoCl ₂ como catalisador. ¹⁶³	69
Esquema 15.6: Tentativa de ciclização usando um método mais verde. ¹⁶⁴	70
Esquema 15.7: Alguns problemas no desenvolvimento da reação intramolecular de Mizoroki-Heck. ¹⁶⁵	71

1. Introdução geral

1. Introdução geral

Neste capítulo será apresentada uma revisão bibliográfica do papel dos metais de transição em catálise, acoplamento cruzado e ciclizações, dando especial ênfase ao papel do paládio. Será mencionado o interesse em compostos heterocíclicos e a sua importância no tratamento da doença de Alzheimer.

De uma forma geral, os trabalhos citados servirão de base para a discussão dos resultados obtidos experimentalmente neste trabalho.

1.1 Os metais de transição em catálise

Os metais de transição são elementos exclusivos em química, uma vez que têm um número significativo de orbitais *d* disponíveis (cheias ou vazias), com energia adequada para interagir com uma vasta variedade de grupos funcionais de compostos orgânicos.¹

O uso de metais em síntese orgânica foi precedido pelo nascimento da química organometálica. Esta teve a sua origem em Paris, em 1760, onde, por acidente, foi sintetizado o primeiro composto organometálico, $[(CH_3)_2As]_2$, por Cadet² ao trabalhar com minerais de cobalto contendo arsénio.³

Entre os cientistas que contribuíram para o desenvolvimento da química organometálica, um dos pioneiros e criador do termo “organometálico” foi o inglês Frankland⁴ que sintetizou, em 1849, os primeiros compostos organo-zincados. Mais tarde, em 1900, o trabalho de Grignard⁵ com compostos organo-magnésios impulsionou o uso de compostos organometálicos como reagentes comuns em síntese orgânica.⁶

A utilização de metais de transição surgiu no final do século XIX, quando Sabatier⁷ utilizou metais tais como níquel, paládio ou platina para catalisar a hidrogenação de alcenos.⁸ Outro marco importante foi o esclarecimento da estrutura do ferroceno por Fischer e Pfab;⁹ Wilkinson, Rosenblum, Whiting e Woodward,¹⁰ em duas publicações independentes. Esta descoberta impulsionou as pesquisas de compostos organometálicos e permitiu compreender as regras básicas da sua reatividade.¹¹

Assim, a utilização deste tipo de metais desenvolveu um novo conjunto de

metodologias sintéticas e permitiu um maior controlo da seletividade das reações.¹

O desenvolvimento da catálise como ciência autónoma passou por várias fases desde que, em 1836 o químico sueco J. J. Berzelius¹² introduziu pela primeira vez o termo “catalisador”, sendo este uma substância capaz de aumentar a velocidade de uma reação, diminuindo a energia de ativação, sem sofrer qualquer tipo de reação.¹³ Sob condições ideais, o catalisador não é consumido durante a reação e, teoricamente pode ser reutilizado num número infinito de ciclos. Como resultado, os processos catalíticos têm potencial para se tornarem ambientalmente amigáveis, bem como muito rentáveis a nível económico.¹⁴

O uso de metais de transição em catálise recebeu uma especial atenção durante o século passado. Tudo começou por uma descoberta feita por Humphry Davy¹⁵ em 1817, quando ao introduzir platina aquecida numa mistura de ar e gás de carvão (gás obtido pelo aquecimento de carvão mineral) esta adquiriu uma cor branca. Assim, surgiu o primeiro exemplo de uma oxidação catalítica heterogénea.¹⁶

Muitas das propriedades dos metais de transição que os tornam úteis em catálise provêm da sua capacidade de existirem em diferentes estados de oxidação, permitindo a interação do metal com o substrato de forma específica, dependendo da configuração eletrónica.¹⁴ Além desta, existem outras propriedades essenciais, sendo elas: a capacidade de formar tanto ligações σ como π ; a influência do ligando no comportamento do catalisador; e a variação do número de coordenação.¹⁷

Um grupo de metais de transição que tem demonstrado particular interesse aos químicos é o grupo 8 a 10 da tabela periódica, do qual fazem parte: ruténio (Ru), ródio (Rh), paládio (Pd), ósmio (Os), irídio (Ir) e platina (Pt). Estes apresentam excelentes atividades catalíticas numa ampla variedade de reações químicas como oxidações, reduções, acoplamentos carbono-carbono (C-C), acoplamentos carbono-heteroátomo (C-X) e isomerizações.¹⁴

1.1.1 Paládio: O metal de transição eleito

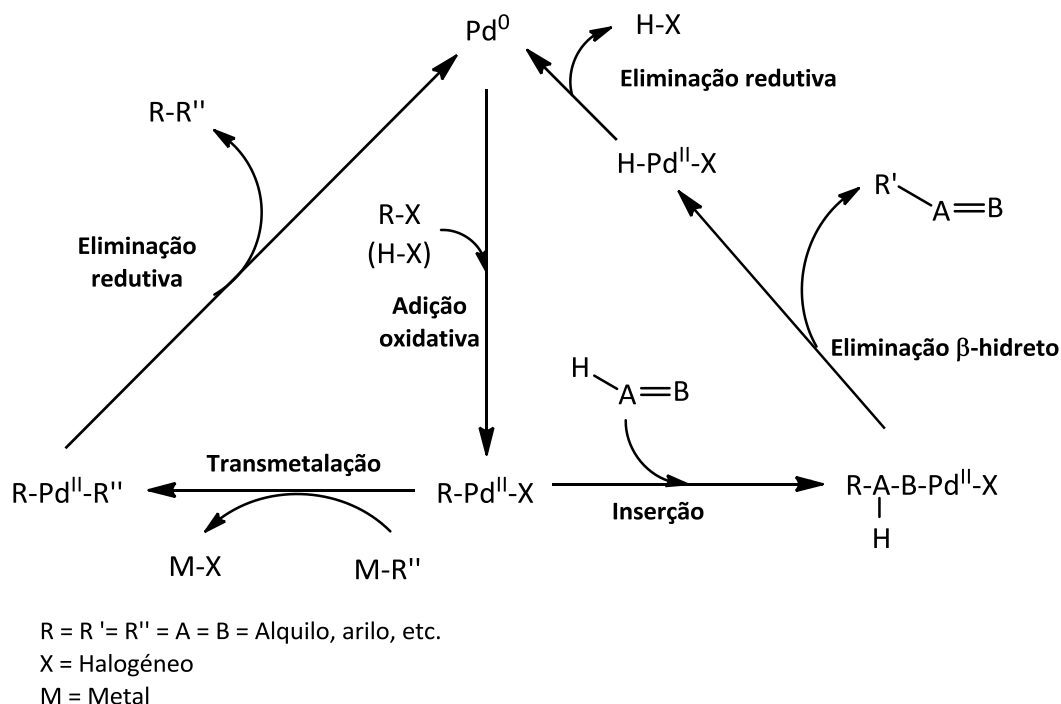
O processo de Wacker¹⁸ (1959) para a produção de acetaldeído a partir da oxidação do etileno empregando quantidade catalíticas de cloreto de paládio,¹⁴ é um

1. Introdução geral

dos processos mais importantes e bem-sucedidos desenvolvidos pela indústria química após a Segunda Guerra Mundial.¹⁹ Esta invenção marca o início da utilização de compostos de paládio como poderosos catalisadores para promover reações de hidrogenação, reações de acoplamento C-C e C-X.²⁰

Os catalisadores de paládio são uma importante ferramenta na síntese assimétrica e na síntese não-assimétrica pois apresentam vantagens quando comparados com outros metais de transição (Ru, Rh, Os, Ir e Pt). Por exemplo toleram a presença de vários grupos funcionais – hidroxilos, carbonilos, ésteres, carboxilos e aminas - sendo desnecessária a sua proteção e são muito pouco sensíveis ao ar e à humidade.²¹ A versatilidade dos catalisadores de paládio está diretamente relacionada com algumas das suas propriedades físicas. Em primeiro lugar, a fácil interconversão entre os estados de oxidação estáveis 0 e +2 (d^{10} e d^8 , respetivamente)¹⁴ e em segundo lugar a disponibilidade de espécies contendo paládio que têm simultaneamente uma ou mais orbitais não-ligantes quer vazias ou cheias.²²

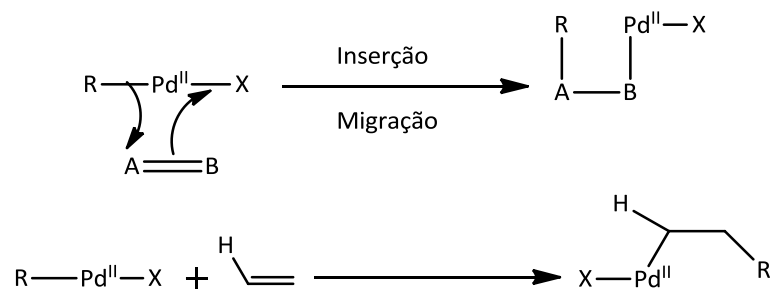
Na química do paládio existem algumas reações fundamentais que ocorrem em qualquer processo onde este elemento atue como catalisador. No Esquema 1 está representado, de forma genérica, o ciclo catalítico compreendido de uma série de reações (adição oxidativa, inserção, eliminação redutiva, eliminação β -hidreto e transmetalção) catalisadas por paládio, que serão descritas posteriormente de forma sucinta.²¹



Esquema 1: Ciclo catalítico geral de reações catalisadas por paládio.²¹

a) **Adição oxidativa:** envolve geralmente a adição de uma molécula $R-X$ ao complexo de Pd^0 com clivagem da ligação covalente²¹ e oxidação de Pd^0 para Pd^{II} , com formação de um complexo organo-paládio (ver Esquema 1).²³

b) **Inserção:** migração de um ligando adjacente do paládio à ligação Pd -ligando insaturada. A inserção é um processo reversível, onde são conhecidos dois tipos: 1,2 e 1,1 sendo a inserção do tipo 1,2 a mais comum (Esquema 1.1).²¹



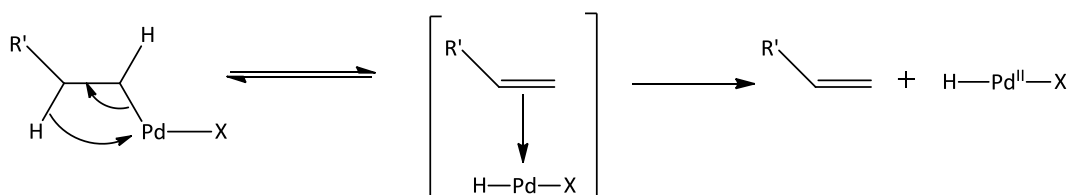
Esquema 1.1: Mecanismo genérico da reação de inserção de olefinas.²¹

c) **Eliminação redutiva:** processo inverso à adição oxidativa. Envolve a perda de dois ligandos com configuração *cis* do complexo alquil-paládio fornecendo o produto. Nesta etapa tanto o número de coordenação como o estado de

1. Introdução geral

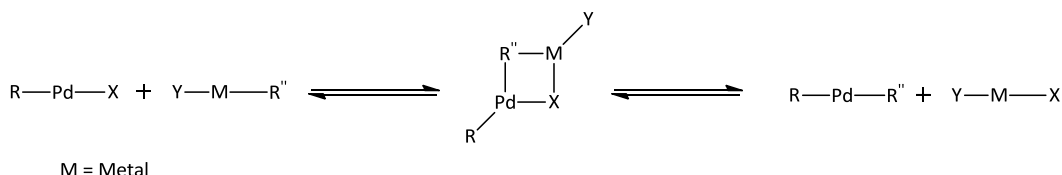
oxidação diminuem duas unidades, ocorrendo a regeneração de Pd^0 (ver Esquema 1).²¹

d) **Eliminação β -hidreto**: eliminação *syn* do hidrogénio que se encontra na posição β relativamente ao paládio com a formação do complexo $[\text{H-Pd}^{\text{II}}-\text{X}]$ e um alceno (Esquema 1.2).²¹



Esquema 1.2: Mecanismo genérico da reação de eliminação β -hidreto.²¹

e) **Transmetalção**: os compostos organometálicos $\text{M-R}''$ dos principais grupos de metais (Mg, Zn, B, Sn, Si, Hg) podem reagir com o complexo de paládio $[\text{R-Pd}^{\text{II}}-\text{X}]$, formado pela adição oxidativa, com transferência do grupo $-\text{R}''$ para o paládio por substituição do grupo $-\text{X}$ (Esquema 1.3).²¹



Esquema 1.3: Mecanismo genérico da reação de transmetalção.²¹

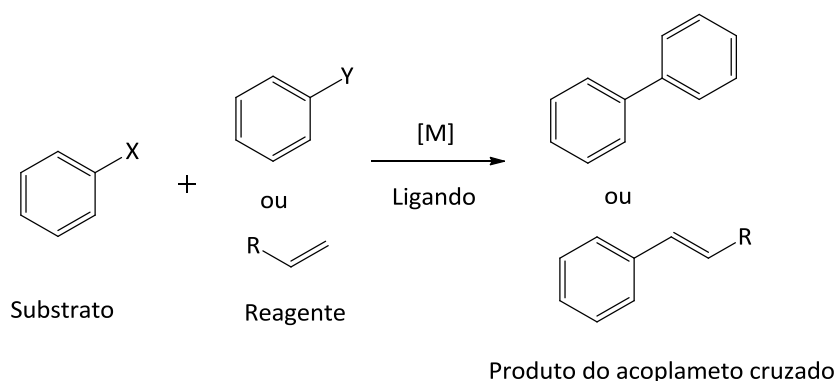
1.2 Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição

1.2.1 Perspetiva Histórica

Desde a síntese do ácido acético, em 1845, desenvolvida por Kolbe,²⁴ na qual foi sintetizado pela primeira vez em laboratório um composto com uma ligação C-C, as reações de formação de ligações C-C têm desempenhado um papel extremamente importante e decisivo em síntese orgânica.²⁵ As reações de Grignard (1912), Diels-Alder (1950), Wittig (1979) e metátese de olefinas (Y. Chauvin, R. H. Grubbs, e R. R. Schrock, 2005) refletem a importância destas reações pelo que estes investigadores foram laureados com o importante prémio Nobel da Química.²⁶

A formação de ligações C-C está entre os processos químicos mais importantes da atualidade. O controlo destas reações permitiu ampliar significativamente as vias sintéticas para a formação de moléculas complexas a partir de precursores simples.²⁷ Até à década dos anos setenta, as metodologias para a formação de ligações C-C contendo carbonos sp e sp^2 envolviam condições reacionais drásticas, várias etapas e baixa seletividade.²⁸

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição somente atingiram a sua forma moderna em 1972 quando, independentemente o grupo de Kumada²⁹ e o de Corriu,³⁰ descreveram a reação de acoplamento cruzado entre reagentes de Grignard e compostos insaturados catalisada por níquel.³¹ Desde então foi possível sintetizar compostos, de forma seletiva e com bons rendimentos, envolvendo reações de acoplamento cruzado.²⁸ No entanto importantes parâmetros devem-se ter em conta (Esquema 2), tais como investigar os catalisadores metálicos capazes de promover estas reações de forma seletiva e variar os reagentes e o ligando, de forma a otimizar e a aumentar o rendimento a reação.³²



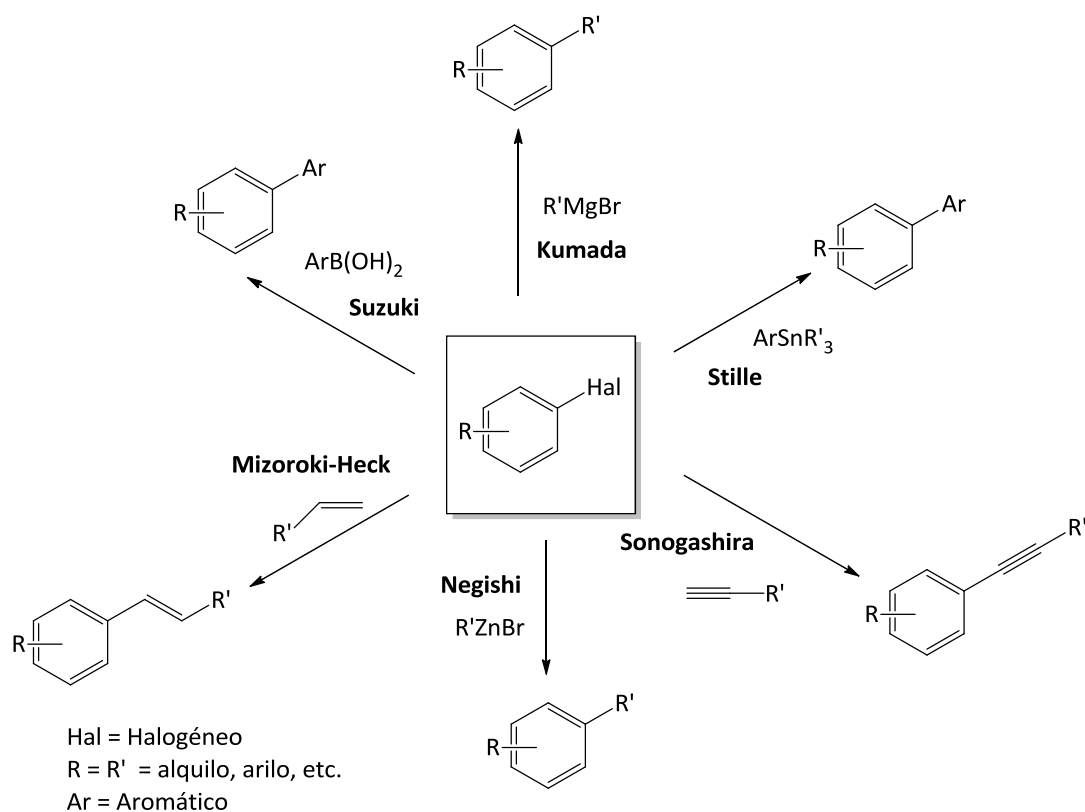
Esquema 2: Realização de reações de acoplamento cruzado.³²

Outro parâmetro a ter em conta é a seletividade, uma vez que podem ocorrer reações secundárias, nomeadamente reações de acoplamento homo, isomerização, eliminação β -hidreto e interferência de grupos funcionais. Estas devem ser evitadas a fim de desenvolver um método prático e eficaz.³²

1.2.2 Acoplamento cruzado catalisado por paládio

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio são um poderoso

instrumento da química orgânica, oferecendo várias possibilidades para a formação de ligações C-C e C-X. No Esquema 3 estão representados alguns exemplos deste tipo de reações.²⁸



Esquema 3: Reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.^{29,33-37}

Reação de Kumada: Descoberta em 1972 por K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada,²⁹ e consiste no acoplamento entre um composto halogenado e um composto organo-magnésio, também conhecido como reagente de Grignard.²⁸

Reação de Stille: Descoberta em 1978 por J. Stille e D. Milstein,³³ e baseia-se no acoplamento entre um composto organo-estanho e um composto halogenado. São reações bastante úteis, estáveis termodinamicamente e inertes ao ar e à água, não necessitando de base para serem ativadas. Ocorrem ainda sob condições suaves.²⁸

Reação de Sonogashira: Descoberta em 1975 por K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara.³⁴ Resume-se no acoplamento entre um alcino terminal e um

composto halogenado. Reação usada em geral na síntese de alcinos.²⁸

Reação de Negishi: Descoberta em 1980 por E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi,³⁵ e consiste no acoplamento cruzado envolvendo compostos organo-zincados. Apresenta elevada reatividade bem como elevada regio-, estereo- e quimiosselevidade.²⁸

Reação de Mizoroki-Heck: Descoberta em 1968 por R. F. Heck³⁶ e aperfeiçoada em 1971 por T. Mizoroki, K. Mori e A. Ozaki.³⁸ Baseia-se no acoplamento cruzado entre haletos de arilo e alcenos na presença de uma base e de quantidades catalíticas de Pd⁰.²⁸

Reação de Suzuki: Descoberta em 1979 por N. Miyaura, K. Yamada e A. Suzuki,³⁷ e resume-se no acoplamento entre um haleto de arilo e um composto organo-boro. Destacam-se pela sua elevada estereo- e regioseletividade em condições suaves. São amplamente aplicadas em processos industriais.²⁸

Em 2010, foi atribuído o prémio Nobel da Química no âmbito de reações de acoplamento cruzado de ligações C-C catalisadas por paládio a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki.³² Desde então, estas reações tornaram-se um marco em síntese orgânica, tendo sido aplicadas no desenvolvimento de novos fármacos e outros compostos biologicamente ativos.²⁶

Uma breve pesquisa utilizando as palavras-chaves: “*Suzuki cross coupling*”, “*Heck cross coupling*” e “*Negishi cross coupling*” na base de dados do *ScienceDirect*, mostrou o crescimento substancial de publicações nesta área nos últimos 16 anos, sendo o acoplamento de Suzuki o mais popular, seguido pelo de Heck e por fim o de Negishi (Figura 1).³⁹

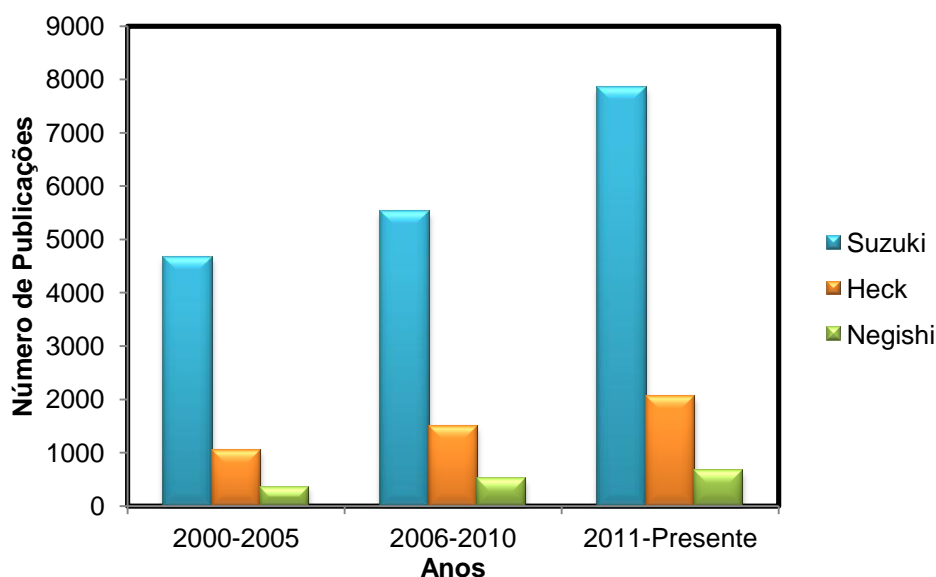
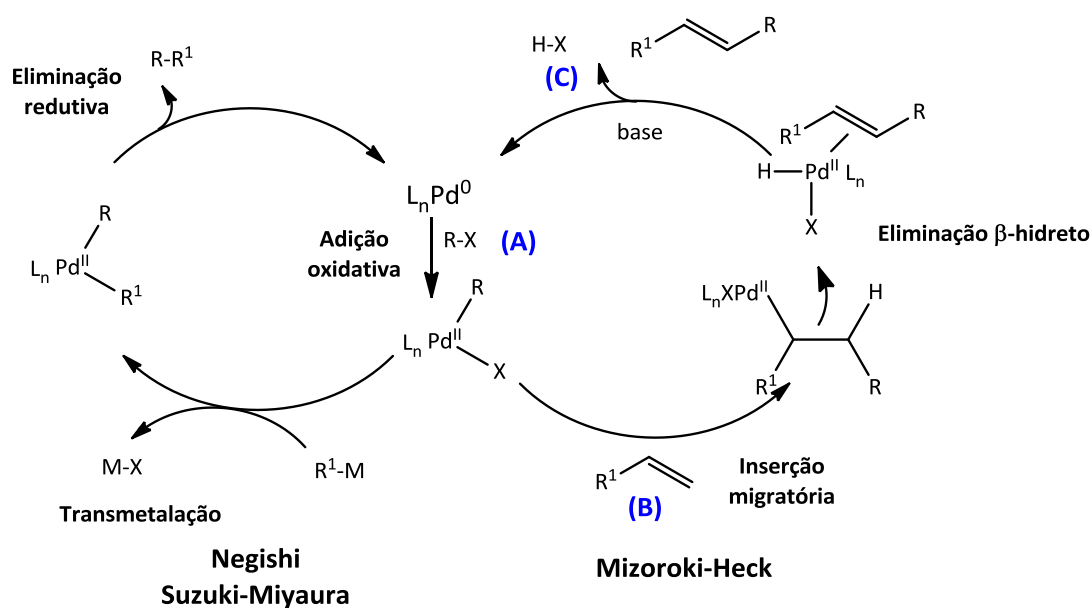


Figura 1: O crescimento do número de publicações tendo por base o trabalho dos investigadores laureados com o prémio Nobel da Química em 2010.³⁹

Os mecanismos geralmente aceites para estas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio encontram-se descritos no Esquema 3.1.³² A etapa comum às três reações é a adição oxidativa do haleto de arilo (**A**, Esquema 3.1) com a espécie cataliticamente ativa, L_nPd^0 , que inicia o ciclo catalítico. A partir desta fase, os processos divergem. No acoplamento de Mizoroki-Heck, a reação progride através da coordenação da olefina (**B**, Esquema 3.1) ao catalisador (passa de Pd^0 para Pd^{II}), ocorrendo de seguida a inserção migratória *sin*. A regioseletividade desta inserção depende da natureza do alceno, do catalisador e das condições reacionais utilizadas. As espécies formadas sofrem a eliminação β -hidreto do tipo *sin* dando origem ao novo alceno substituído. Posteriormente ocorre a eliminação redutiva de H-X (**C**, Esquema 3.1) a partir de $[L_nPd^{II}(H)(X)]$ (Esquema 3.1) e a regeneração do catalisador L_nPd^0 . Nas reações de Negishi e Suzuki-Miyaura, após a adição oxidativa ocorre a transmetalacão de uma espécie organometálica para gerar um intermediário de Pd^{II} , $[L_nPd^{II}(R)(R^1)]$ (Esquema 3.1). Por fim, tal como na reação de Mizoroki-Heck ocorre a eliminação redutiva para formar a ligação C-C com regeneração da espécie de Pd^0 para regenerar o ciclo catalítico.³²



R = R¹ = Alquilo, arilo, etc.

X = Halogéneo

M = Metal

Esquema 3.1: Ciclos catalíticos gerais para as reações de Mizoroki-Heck, Negishi e Suzuki-Miyaura.³²

Foram desenvolvidas reações de acoplamento sob condições mais suaves e empregando menores quantidades de paládio, utilizando sistemas catalíticos mais eficientes através da incorporação de uma variedade de ligandos com diferentes propriedades estéricas e eletrônicas. O uso destes ligandos levou à descoberta de novas reações de acoplamento cruzado, gerando outras novas ligações, tais como, C-N, C-O, C-P, C-S e C-B.³²

1.3 Reações de ciclização catalisadas por metais de transição

Reações de formação de ligações C-C e C-X que levam à formação de compostos cíclicos são processos importantes em química orgânica, podendo as mesmas serem classificadas em reações que envolvem catiões, aniões, radicais ou metais.²⁸ Dar-se-á ênfase às reações catalisadas por metais de transição.

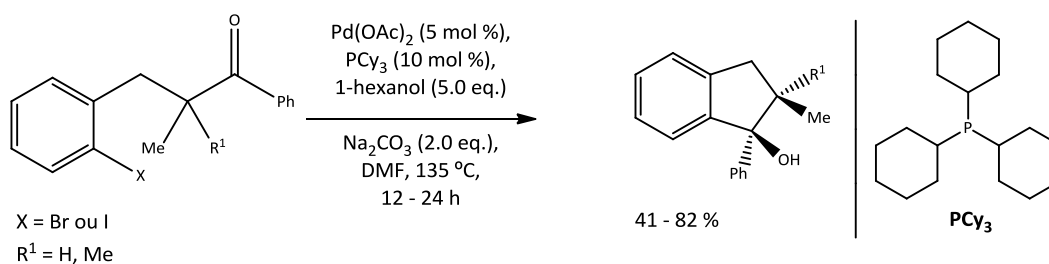
1.3.1 Arilações intramoleculares

Nesta secção serão destacados alguns dos trabalhos mais notáveis e recentes de reações de arilação intramoleculares catalisadas por paládio.

1. Introdução geral

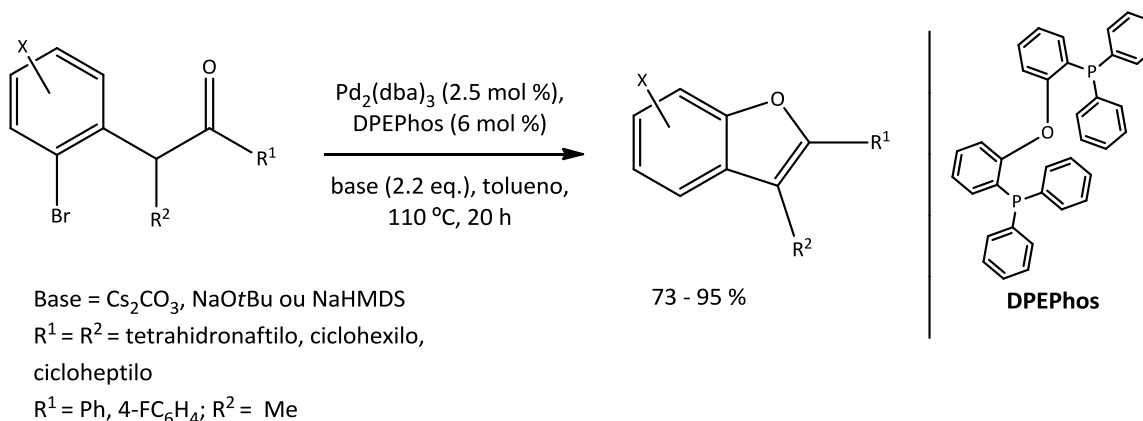
As variantes intramoleculares das reações de arilação C-O e C-N catalisadas por paládio têm recebido especial atenção, uma vez que conduzem à síntese de uma variedade de estruturas heterocíclicas. O uso de quantidades catalíticas de paládio para mediar estas reações tornou-se num método de síntese útil e eficaz para a arilação de cetonas, ésteres e amidas.⁴⁰

O grupo de Yamamoto⁴¹ em 2000 descreveu os estudos sobre a adição nucleófila intramolecular de aril-cetonas, catalisada por paládio, para a obtenção dos correspondentes álcoois cíclicos, com bons rendimentos (Esquema 4).⁴¹ Nesta publicação destacaram o uso do aditivo hexan-1-ol que presumivelmente funciona como um redutor que fecha o ciclo catalítico.⁴¹



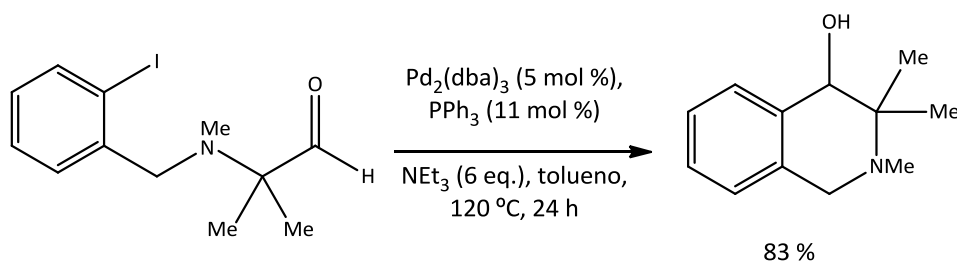
Esquema 4: Adição nucleófila intramolecular de aril-cetonas para a obtenção de álcoois cíclicos, pelo grupo de Yamamoto.⁴¹

Gillmore e colaboradores,⁴⁰ em 2004, demonstraram que a *o*-arilação intramolecular de enolatos catalisada por paládio é um processo eficiente e pode ser utilizado para preparar uma variedade de benzofuranos substituídos (Esquema 4.1).⁴⁰



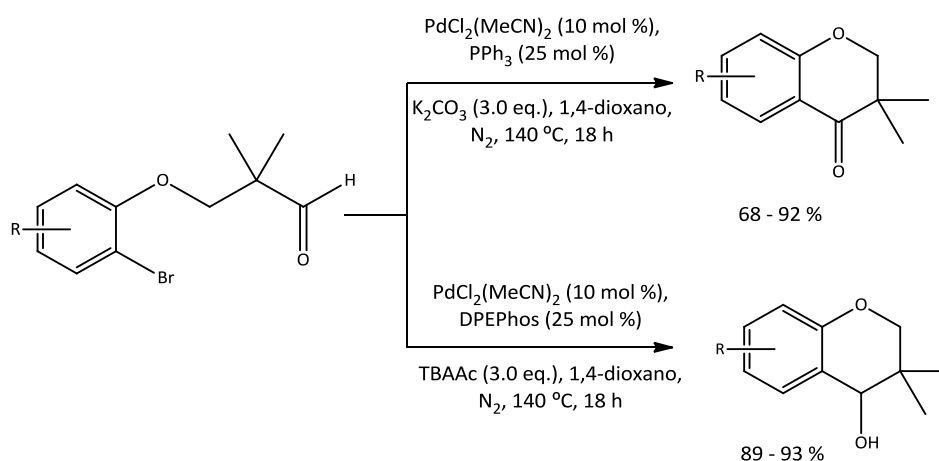
Esquema 4.1: *O*-arilação intramolecular de enolatos catalisada por paládio, descrito por Gillmore e os seus colaboradores.⁴⁰

Solé e colaboradores, em 2014, descreveram a síntese de 4-isoquinolinóis, por adição nucleófila intramolecular catalisada por paládio a partir de aldeídos, com bons rendimentos (Esquema 4.2).⁴²



Esquema 4.2: Uma adição nucleófila intramolecular descrita por Solé e colaboradores.⁴²

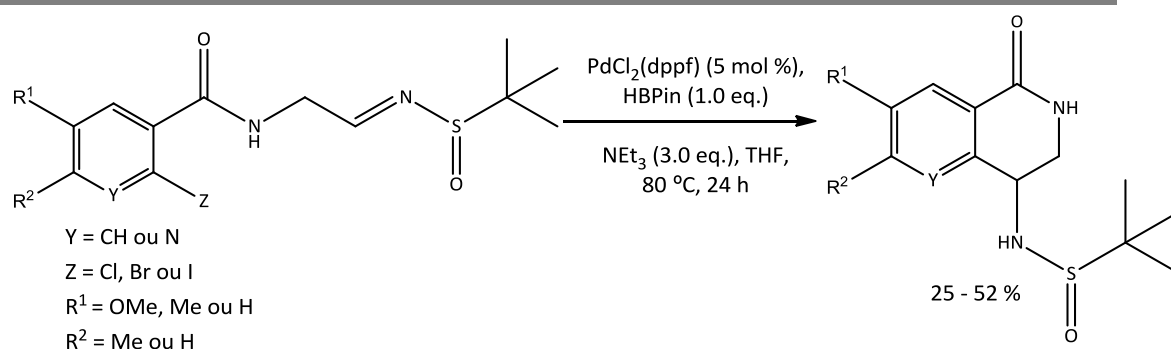
Em 2015, Viana⁴³ estudou reações de ciclização intramolecular de aldeídos para a obtenção de derivados de cetonas cíclicas e cromanóis (Esquema 4.3).⁴³



Esquema 4.3: Ciclização intramolecular de aldeídos para a obtenção de derivados de cetonas cíclicas e cromanóis.⁴³

Também em 2015, Peixoto⁴⁴ estudou a adição catalítica intramolecular a iminas (contendo um grupo aril-pinacolborano) para a obtenção de derivados de 1-aminotetralina com rendimentos moderados (Esquema 4.4). A reação foi do tipo *one-pot* catalisada por Pd.⁴⁴

1. Introdução geral



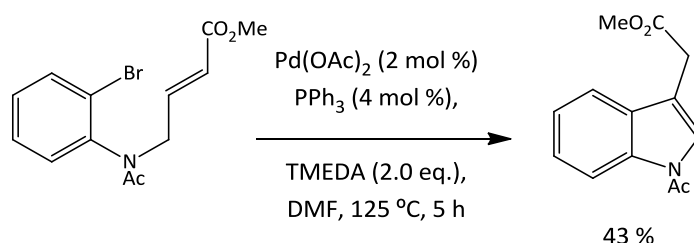
Esquema 4.4: Adição intramolecular de iminas catalisada por paládio.⁴⁴

1.3.2 Reação de Mizoroki-Heck intramolecular

Como referido anteriormente, a reação de Mizoroki-Heck tornou-se numa das reações de formação de ligações C-C mais úteis em síntese orgânica.⁴⁵ A versão intramolecular da reação era quase desconhecida até meados dos anos oitenta, quando começou a ser devidamente explorada para a síntese de heterocíclis.⁴⁶

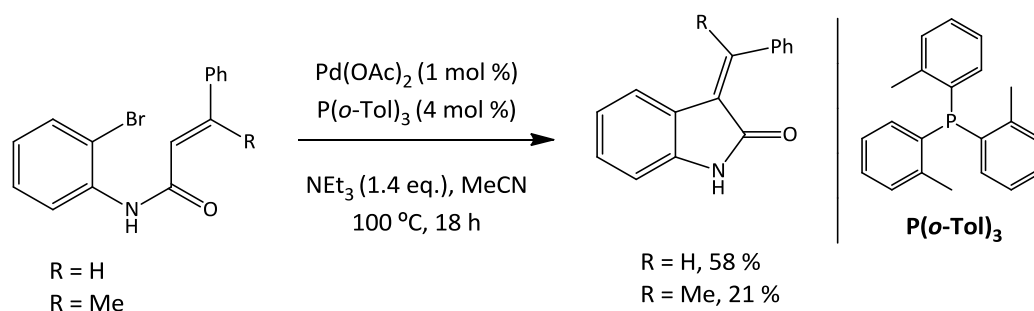
De seguida, serão destacados alguns dos trabalhos mais notáveis e outros mais recentes de adições intramoleculares do tipo Mizoroki-Heck catalisadas por metais.

Em 1977, Mori e colaboradores⁴⁷ relataram as primeiras reações de ciclização utilizando as condições de Mizoroki-Heck. Este grupo descobriu que um derivado do tipo brometo de arilo pode sofrer uma reação de ciclização intramolecular formando-se o indole correspondente com um rendimento de 43 %, utilizando acetato de paládio (Pd(OAc)₂) e trifenilfosfina (PPh₃) como catalisador e tetrametiletenodiamina (TMEDA) como base (Esquema 5).^{46,47}



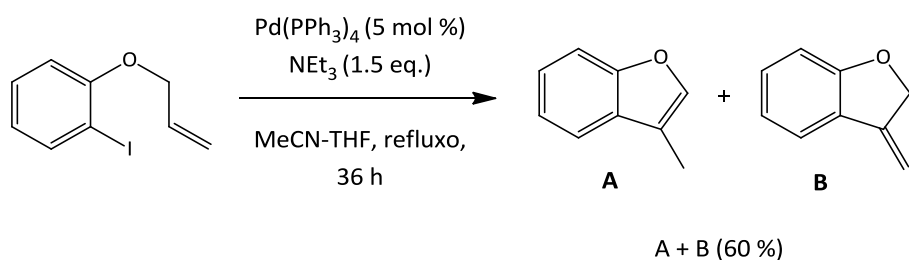
Esquema 5: Reação de ciclização de Mizoroki-Heck intramolecular, por Mori e colaboradores.^{46,47}

Posteriormente, em 1979, os grupos de Mori⁴⁸ e de Heck⁴⁹ publicaram a síntese de indolonas utilizando o mesmo catalisador (Pd(OAc)₂), como ligando uma outra fosfina (P(*o*-Tol)₃) e como base orgânica a trietilamina (NEt₃) (Esquema 5.1).⁴⁶



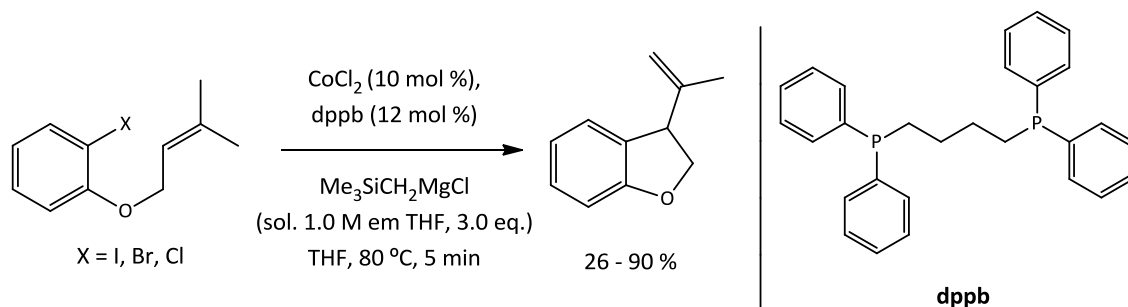
Esquema 5.1: Síntese de indolonas publicada pelos grupos de Mori e de Heck.^{46,48,49}

Larock e Babu,⁵⁰ em 1987, decidiram testar as condições aplicadas na síntese de indoles para a síntese de benzofuranos. Porém, estas condições levaram à formação de produtos secundários. Em 1989, o grupo de Negishi descreveu a síntese de éteres cíclicos utilizando as condições padrão de Mizoroki-Heck, na qual obtiveram uma mistura de isómeros (Esquema 5.2).⁵¹



Esquema 5.2: Síntese de éteres cíclicos pelo grupo de Negishi.⁵¹

O grupo de Oshima,⁴⁵ em 2002, publicou uma reação intramolecular do tipo Mizoroki-Heck, utilizando como catalisador o cobalto ao invés do paládio, para a obtenção do produto cíclico com rendimentos entre 26 e 90 % (Esquema 5.3).⁴⁵

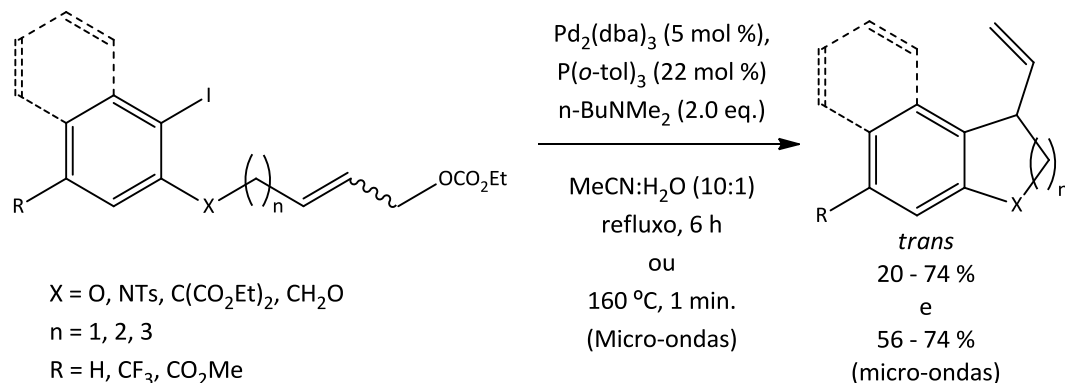


Esquema 5.3: Reação intramolecular do tipo Mizoroki-Heck, utilizando como catalisador o cobalto, descrita pelo grupo de Oshima.⁴⁵

Em 2005, Lautens e colaboradores,⁵² reportaram o acoplamento cruzado intramolecular catalisado por paládio entre um iodeto de arilo e um radical alilo,

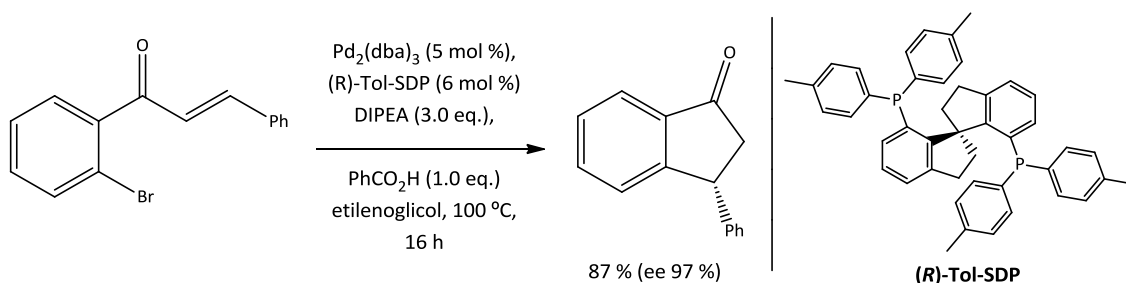
1. Introdução geral

originando derivados de *trans*-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina 2,4-dissubstituída (Esquema 5.4).⁵²



Esquema 5.4: Acoplamento cruzado intramolecular catalisado por paládio entre um iodeto de arilo e um radical aliilo, descrito por Lautens e colaboradores.⁵²

Yue, Hirao e Zhou⁵³ publicaram, em 2015, uma reação de Mizoroki-Heck de redução assimétrica de haletos de arilo. Os compostos foram obtidos com elevada estereosseletividade (máximo valor de ee de 97 %, Esquema 5.5).⁵³



Esquema 5.5: Reação de Heck de redução assimétrica de haletos de arilo, descrito por Yue, Hirao e Zhou.⁵³

Os autores referem que o sucesso destas reações se deve à utilização de sais de alquil-amónio e glicol como doadores de ligações de hidrogénio para ajudar na dissociação do haleto sob condições reacionais suaves.⁵³

1.4 A importância dos compostos heterocíclicos

A síntese de compostos heterocíclicos é um ramo muito importante da química orgânica. As moléculas contendo heterocíclis construídos a partir de anéis aromáticos são importantes uma vez que a maioria apresenta atividade biológica, como por exemplo propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas e antitumorais.^{54,55}

Destacam-se os benzofuranos,⁵⁴ os di-hidrobenzofuranóis,⁵⁵ os di-hidrobenzopiranóis⁵⁶ e os benzopiranos,⁵⁷ por serem elementos estruturais chave presentes em inúmeros produtos biologicamente ativos.⁵⁵

Algumas moléculas importantes contendo estes esqueletos estão representadas na Figura 2. A amiodarona (Figura 2) é utilizada comercialmente no tratamento de arritmias cardíacas, ou no tratamento da Síndrome de *Wolf-Parkinson-White*.⁵⁸ O avicenol A (Figura 2), isolado a partir da casca do caule da *Avicennia alba*,⁵⁹ é usado no tratamento do cancro.⁵⁵ O cromacalim (Figura 2) é um agente anti-hipertensivo que facilita a abertura dos canais de potássio no músculo liso vascular.⁶⁰ A varfarina (Figura 2) é um anticoagulante utilizado de forma a reduzir o risco de acidente vascular cerebral, ataque cardíaco ou outra doença grave.⁶¹

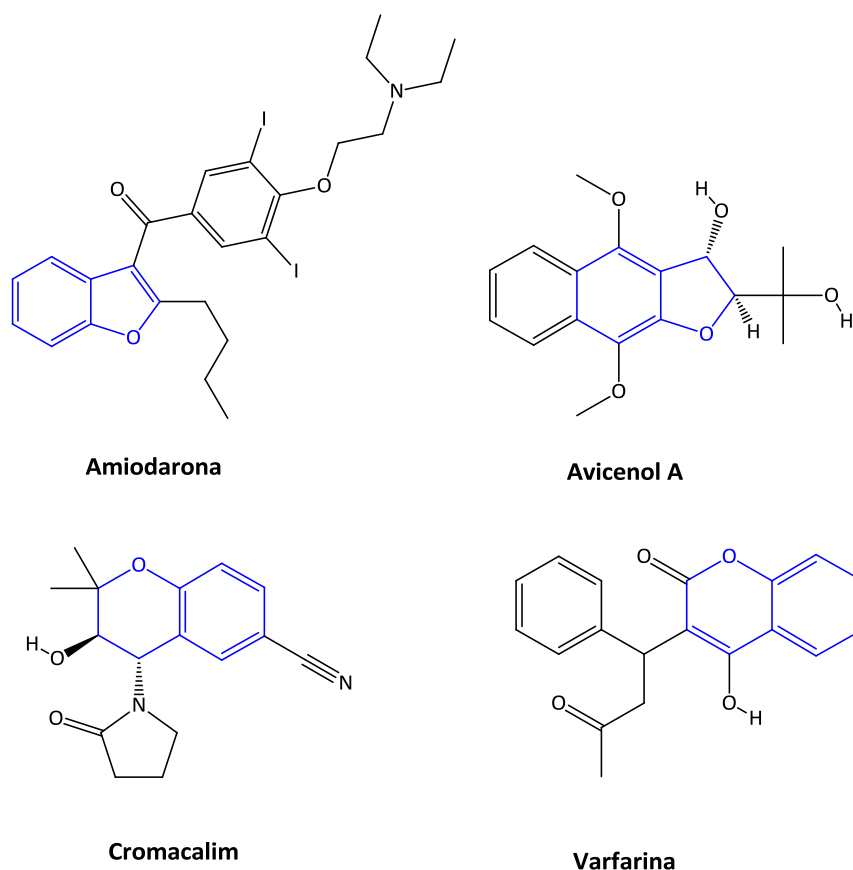


Figura 2. Alguns tipos de unidades cíclicas presentes em importantes compostos biologicamente ativos. Amiodarona (benzofurano), avicenol A (di-hidrobenzofuranol), cromacalim (di-hidrobenzopiranol) e varfarina (benzopirano).⁶²

1. Introdução geral

O interesse nestes heterocíclis, principalmente a nível farmacológico, tem levado químicos orgânicos a desenvolverem vias sintéticas cada vez mais eficientes para a obtenção destes compostos.⁶³

1.4.1 Os compostos heterocíclis e a doença de Alzheimer

Nos últimos dez anos, a doença de Alzheimer - uma patologia neurológica⁶⁴ que resulta na perda progressiva e irreversível das funções do cérebro, como a memória⁶⁵ - tornou-se numa das doenças crónicas com maior incidência a nível mundial.⁶⁴ A descoberta e o desenvolvimento de fármacos para esta demência é um campo recente de investigação, no entanto já existem vários fármacos contendo unidades heterocíclicas aprovados pela FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) para o tratamento da mesma: donepezilo,⁶⁶ galantamina⁶⁶ e tacrina⁶⁷ (Figura 3).

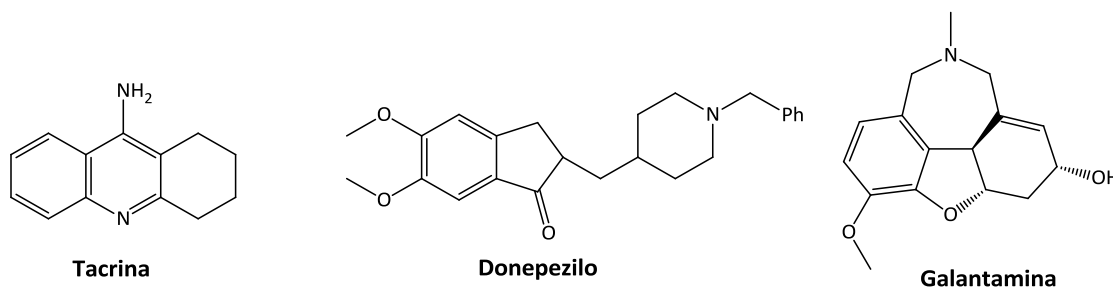


Figura 3. Fármacos contendo unidades heterocíclicas aprovados pela FDA para o tratamento da doença de Alzheimer.^{66,67}

Apesar destes fármacos proporcionarem um alívio temporário dos sintomas, ainda não existe um tratamento eficaz que seja capaz de aniquilar completamente ou diminuir a progressão desta desordem. Os fármacos acima mencionados também têm a desvantagem de serem particularmente caros.⁶⁸

De uma forma geral, o donepezilo,⁶⁶ a galantamina⁶⁶ e a tacrina⁶⁷ apresentam sínteses demasiado longas com rendimentos globais baixos que não são economicamente viáveis à escala comercial.^{69,70} Existem ainda outros problemas associados à sua síntese que incluem: a utilização de solventes prejudiciais; a formação de muitos produtos secundários/impurezas difíceis de remover; a purificação por cromatografia em coluna; o uso de catalisadores caros e temperaturas demasiado elevadas;⁶⁹ a solubilidade limitada dos intermediários, consumindo maiores

quantidades de solventes;⁶⁹ o elevado custo no isolamento da substância a partir de plantas;⁷⁰ e propriedades farmacocinéticas pobres e efeitos secundários graves.⁷¹

Neste sentido, existe uma necessidade em encontrar novas estruturas economicamente executáveis. O desafio está nos compostos contendo um esqueleto benzocicloalcanol, pois estes apresentam atividades biológicas significativas⁷² e são essenciais na construção de novos fármacos,⁷³ podendo tornar-se num novo potencial fármaco para o tratamento da doença de Alzheimer.

1.5 Contextualização e estratégia adotada

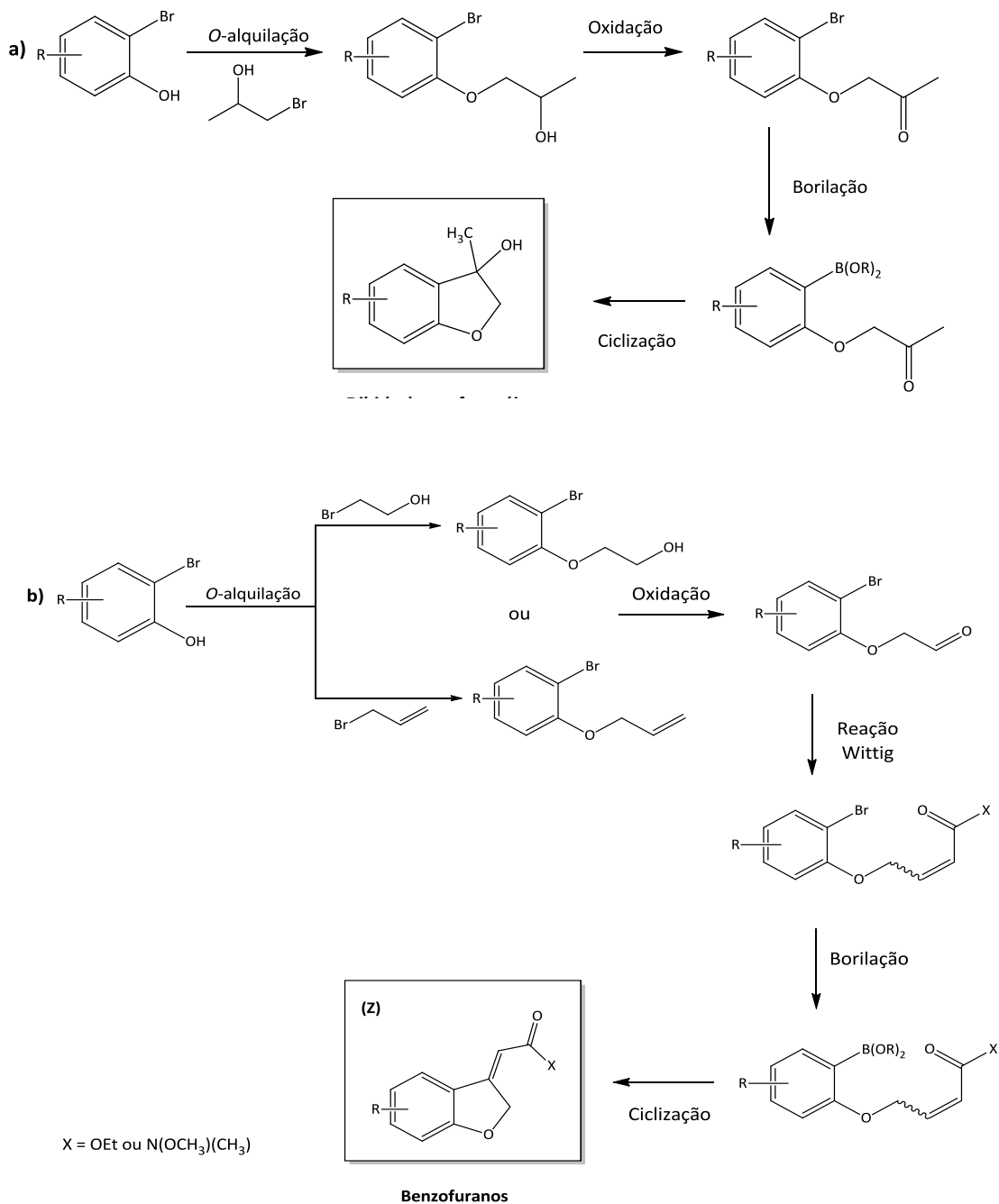
No último século o aumento da população envelhecida levou a um acréscimo na probabilidade de demência ou de declínio da saúde mental. A forma mais comum de demência é a doença de Alzheimer.⁷⁴

No decorrer dos últimos anos, as reações catalisadas por metais de transição levaram ao desenvolvimento de metodologias sintéticas altamente eficientes e fiáveis.¹ As reações de adição nucleófila intramolecular e a de Heck intramolecular catalisadas por paládio têm atraído muita atenção, pois constituem metodologias importantes para a síntese de benzocicloalcanóis quirais.

Neste trabalho pretende-se sintetizar uma família de compostos contendo os esqueletos benzofurano e di-hidrobenzofuranol utilizando um método catalítico inovador.

Estudar-se-ão duas vias sintéticas, uma para obter o esqueleto di-hidrobenzofuranol e outra para obter o esqueleto benzofurano, envolvendo intermediários chaves, como cetonas aril-éteres, enoatos e enamidas (Esquema 6 a e b, respetivamente).

1. Introdução geral



Esquema 6: Estratégia para a síntese de di-hidrobzofuranóis a) através da ciclização de cetonas; e benzofuranos b) através da ciclização de enoatos e enamidas.

2. Estudo de vias para a **síntese de di-** **hidrobenzofuranóis**

Resultados e Discussão

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos para a tentativa de síntese de di-hidrobenzofuranóis através da ciclização de cetonas aril-éteres.

2.1 Síntese de álcoois aril-éteres

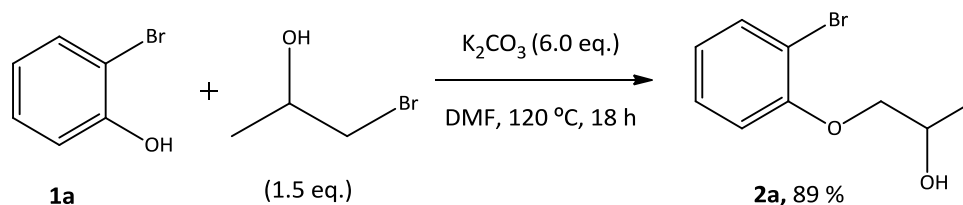
2.1.1 Abordagem inicial

Os éteres são compostos orgânicos comuns amplamente utilizados como intermediários na síntese de fármacos, contudo a sua síntese ainda é muitas vezes considerada um desafio.⁷⁵ Os éteres simples são facilmente preparados através da síntese de Williamson,⁷⁶ a qual foi desenvolvida há mais de 150 anos atrás.^{76,77} Esta consiste na reação de um haleto de alquila com um alcóxido.⁷⁶ No entanto, para éteres moderadamente mais complexos, tais como derivados de álcoois secundários, a síntese de Williamson falha com alguma frequência, devido à baixa reatividade e à ocorrência de reações secundárias indesejáveis, tais como a reação de eliminação.⁷⁷

2.1.2 Síntese de derivados de 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (2a)

Para a síntese dos álcoois aril-éteres optou-se por usar as condições descritas por Kazemi e co-autores,⁷⁵ que envolvem uma reação clássica em química orgânica, uma substituição nucleófila bimolecular - S_N2.⁷⁵ Os autores utilizam K₂CO₃ como base e dimetilformamida (DMF) como solvente polar aprótico.

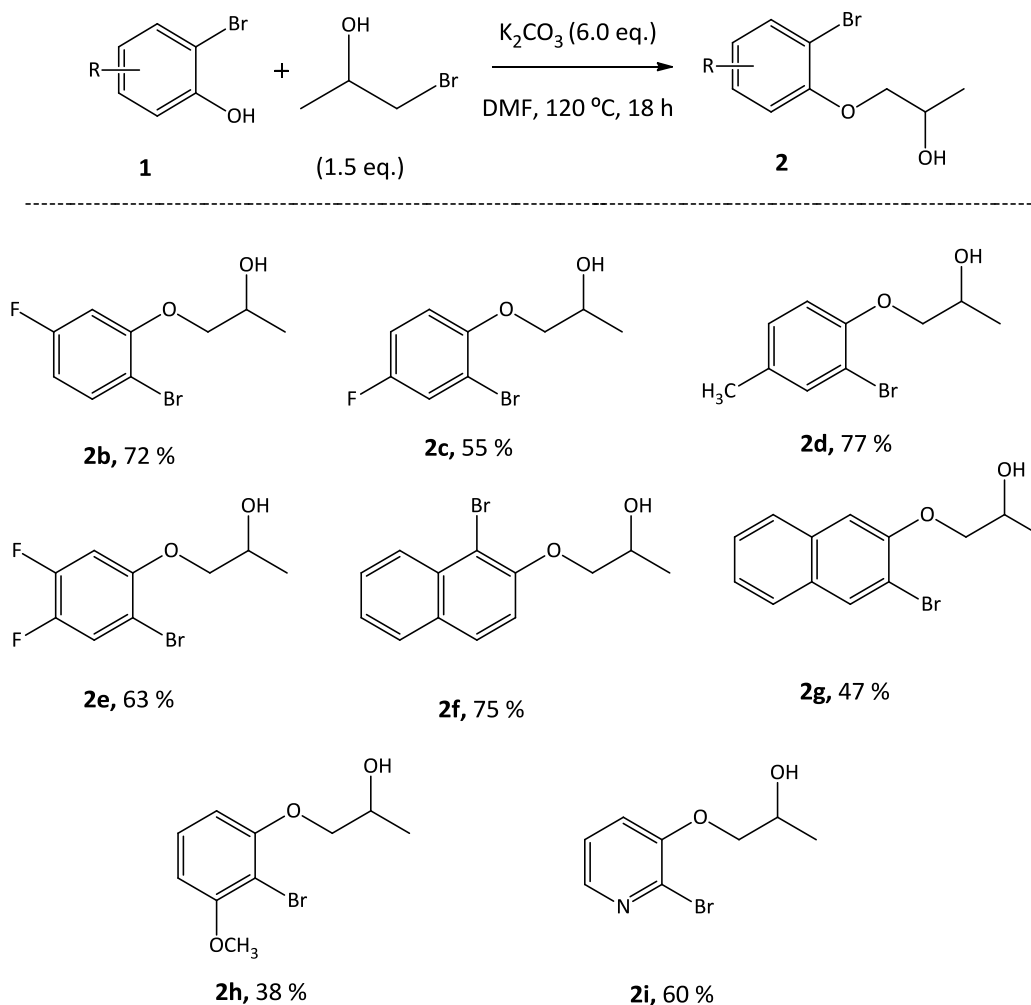
Ao reagir o 2-bromofenol (**1a**) (Esquema 7) com 1-bromopropan-2-ol, usando as condições de Kazemi,⁷⁵ obteve-se o composto 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (**2a**) com um rendimento de 89 % (Esquema 7). Como a DMF apresenta elevada toxicidade variou-se o solvente para tetrahydrofurano (THF),⁷⁸ ocorrendo uma drástica diminuição no rendimento para 4 %. Tal deve-se ao facto do THF ser menos polar do que a DMF,⁷⁹ não permitindo que a reação ocorra numa solução homogénea. A velocidade desta reação depende fortemente da solubilidade dos reagentes, deste modo a DMF sendo mais polar do que o THF (solvente polar aprótico com uma constante dielétrica inferior à da DMF)⁷⁹ dissolveu na totalidade os reagentes envolvidos nesta reação melhorando o rendimento. Assim optou-se por realizar as restantes reações em DMF.



Esquema 7: Síntese de 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (**2a**) usando as condições de Kazemi e co-autores.⁷⁵

O composto (**1a**) (Esquema 7) atua como um nucleófilo aniónico, uma vez que a base promove a desprotonação do grupo OH, permitindo que este reaja com o 1-bromopropan-2-ol. Nesta etapa é visível uma mudança de cor na reação resultante da desprotonação. O bromo do 1-bromopropan-2-ol por efeito indutivo retira densidade eletrónica ao carbono mais próximo fazendo com que este atue como eletrófilo e favoreça o ataque do nucleófilo (**1a**). Após a desprotonação, a reação prossegue numa única etapa, como característica de uma reação de S_N2 .⁸⁰

Sintetizando com êxito o composto (**2a**) (Esquema 7), partiu-se para a síntese de outros derivados do 2-bromofenol, que incluem a variação do anel de benzeno pela introdução de uma unidade de naftaleno ou por um anel de piridina, ou a adição de grupos eletrodoadores ou eletroaceitadores ao anel. Estes derivados foram obtidos com rendimentos que variam entre os 38 e 77 % (Esquema 7.1).



Esquema 7.1: Síntese dos derivados do álcool 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (**2**).

Uma vez que as reações de S_N2 não estão associadas à formação de produtos secundários, pois são bastante seletivas, a discrepância entre os rendimentos provém da necessidade de purificação, pois dependendo da substituição no anel aromático, a reação pode-se tornar mais lenta, não consumindo o reagente de partida (**1**) na totalidade (Esquema 7.1), isto é, a presença de certos substituintes no anel de benzeno pode influenciar bastante a reatividade. Comparando o composto (**2g**) com o composto (**2f**) verificou-se uma discrepância no rendimento. Possivelmente a posição do anel naftaleno influenciou a regioselectividade e a reatividade da reação,⁸¹ tornando-a mais lenta no caso do composto (**2g**), diminuindo assim o rendimento. O composto (**2h**) apresentou um rendimento inferior quando comparado com os restantes compostos obtidos (**2a**) a (**2g**) e (**2i**). Neste caso, a presença de um grupo

OMe em posição *meta* relativamente ao oxigénio do 2-bromo-3-metoxifenol (**1h**) reduziu a velocidade da reação, devido ao efeito indutivo do substituinte, que presumivelmente desativou o anel aromático, diminuindo o rendimento.

De forma a diminuir o tempo reacional, foram realizadas as reações dos substratos (**1a**), (**1e**) e (**1f**), (Esquemas 7 e 7.1) no micro-ondas (iniciou-se a reação a 80 °C durante 15 min., de seguida adicionou-se o 1-bromopropan-2-ol e aumentou-se a temperatura para 140 °C durante 2 horas a 100 W) para obter os respetivos álcoois (**2a**), (**2e**) e (**2f**) (Esquemas 7 e 7.1). Não foi a melhor opção, pois provavelmente ocorreram muitas reações secundárias diminuindo significativamente o rendimento dos compostos (**2a**) para 13 %, (**2e**) para 30 % e (**2f**) para 35 %.

2.2 Oxidação dos álcoois aril-éteres

2.2.1 Considerações gerais

A oxidação é um processo clássico em síntese orgânica e vários reagentes foram desenvolvidos para esta função.⁸² Os compostos de Cr^{VI}, especificamente o clorocromato de piridínio (CCP, descoberto por Corey e Suggs)⁸³ (Figura 4) têm sido empregues como os agentes oxidantes mais versáteis para a oxidação seletiva de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas, respetivamente, sem promover a sobre-oxidação dos mesmos a ácido carboxílico.⁸⁴

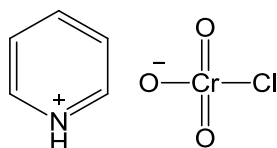
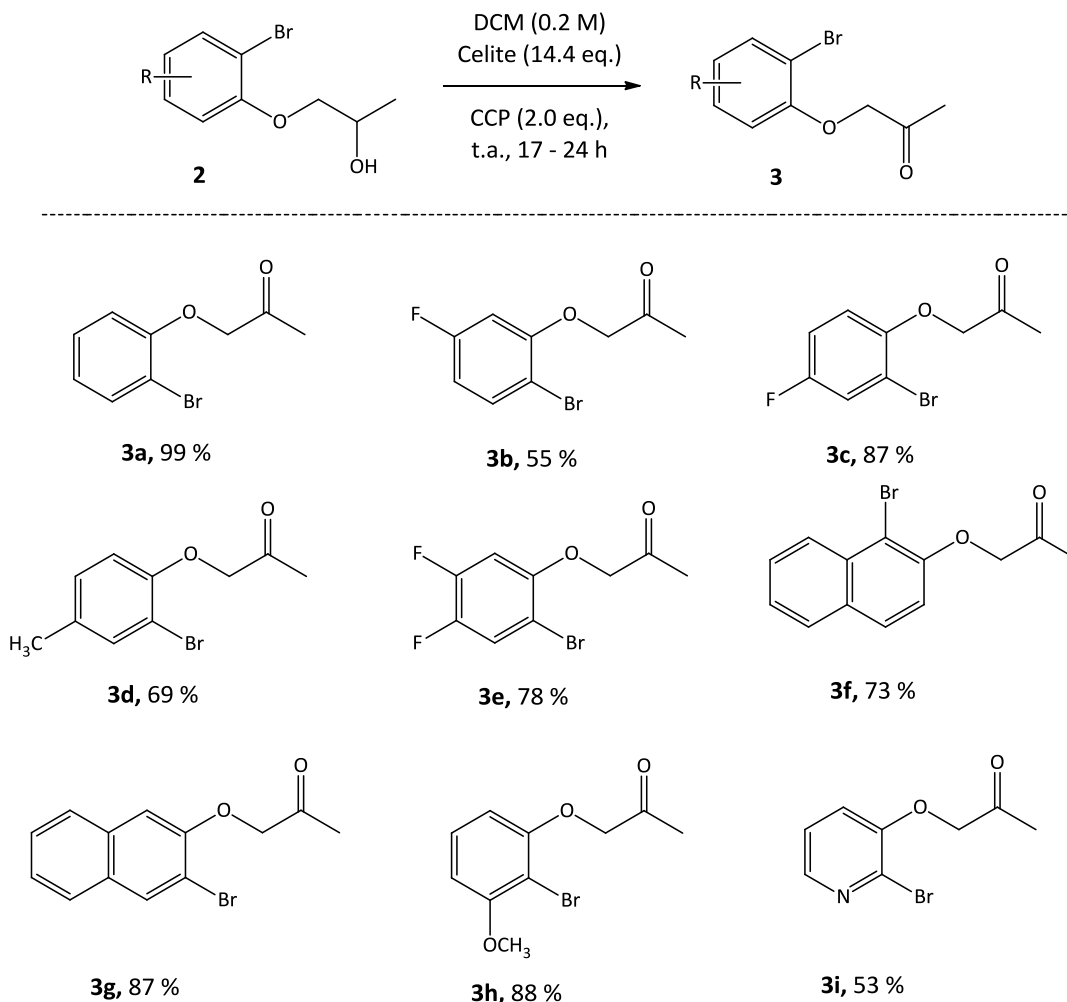


Figura 4: Estrutura do CCP.⁸²

2.2.2 Síntese dos derivados das cetonas aril-éteres

Para a oxidação dos álcoois aril-éteres foi adaptado um procedimento usando CCP, em diclorometano (DCM) à temperatura ambiente,⁸² durante 17 a 24 horas sob agitação e atmosfera de nitrogénio (Esquema 8). Após experimentar vários tempos reacionais (entre 5 a 24 h), observou-se que o ideal é deixar a reação em agitação durante 17 a 24 horas, dependendo do substrato, para que o material de partida seja

completamente consumido e não haja necessidade de purificar, de outro modo, seria necessário recorrer à cromatografia líquida de coluna com sílica-gel.

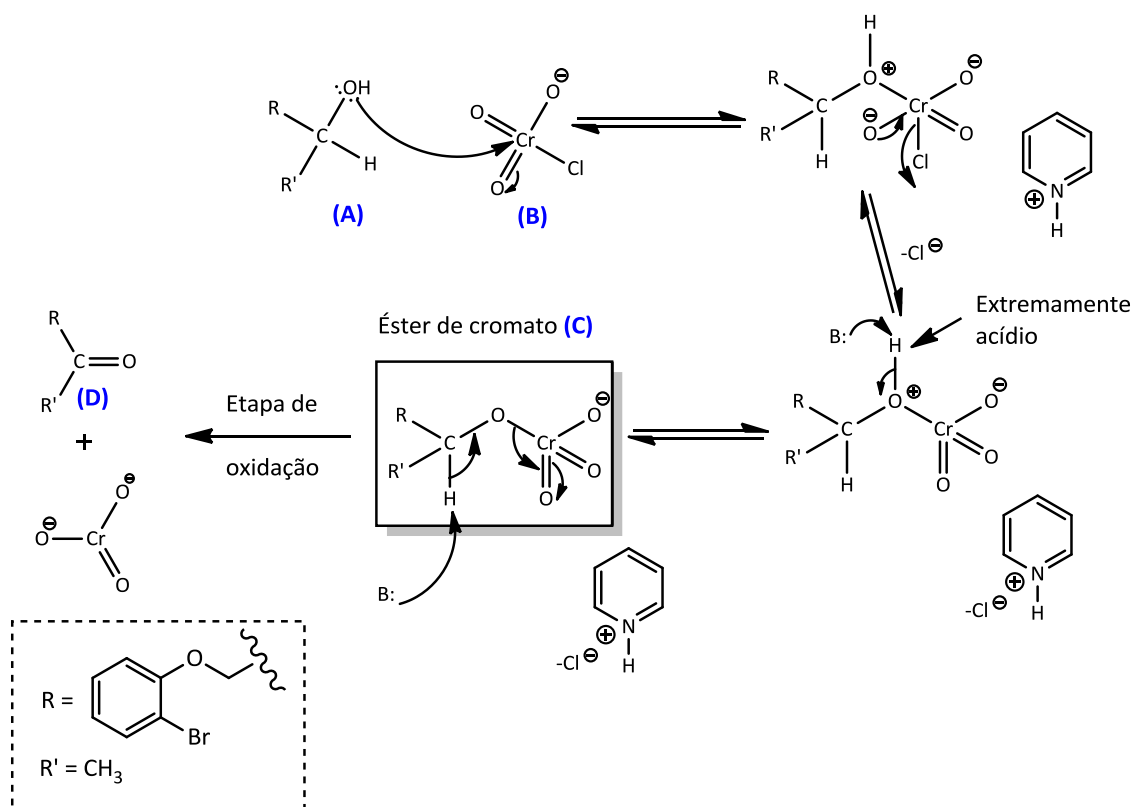


Esquema 8: Síntese das cetonas aril-éteres (**3**), utilizando o CCP como agente oxidante.

Os compostos (**3**) (Esquema 8) foram obtidos com bons rendimentos (69 a 99 %), à exceção dos compostos (**3b**) e (**3i**) que tiveram rendimentos inferiores a 60 %. No composto (**3b**) presumivelmente a presença de um grupo eletroaceitador em posição *meta* relativamente ao oxigénio do éter influenciou a reação, o que levou à diminuição do rendimento. No caso do composto (**3i**) possivelmente a presença do anel heterocíclico fez com que o rendimento decrescesse significativamente, provavelmente porque as piridinas são grupos sensíveis à oxidação.⁸²

O mecanismo geral proposto para esta reação (Esquema 8.1) envolve um ataque da parte do álcool (**A**, Esquema 8.1) ao crómio do CCP (**B**, Esquema 8.1),

formando um éster de cromato (**C**, Esquema 8.1). Sob esta forma o sistema fica ativo, participando numa reação de eliminação E2 promovida pela piridina (uma base) que remove um dos hidrogénios- α (ácídicos) formando a cetona pretendida (**3**) (**D**, Esquema 8.1).⁸¹ Durante este processo, o grupo OH dos álcoois aril-éteres (**2**) ao coordenar-se com o átomo de Cr^{VI} oxida-se e o Cr^{VI} reduz-se a Cr^{IV} .⁸⁵



Esquema 8.1: Mecanismo geral proposto para a oxidação de álcoois aril-éteres utilizando como agente oxidante o CCP.⁸⁶

Durante a oxidação do CCP é produzido um material viscoso escuro contendo sais de crómio reduzidos, podendo este interferir na separação e purificação do produto. Muito frequentemente, as partículas sólidas consistem num material inorgânico, tal como a celite, que foi adicionada à reação, de modo a que os sais de crómio reduzidos se depositem sobre estes sólidos, sendo facilmente removidos por filtração. Também se poderiam utilizar outros adsorventes inertes como sílica-gel, peneiros moleculares ou sulfato de magnésio.⁸²

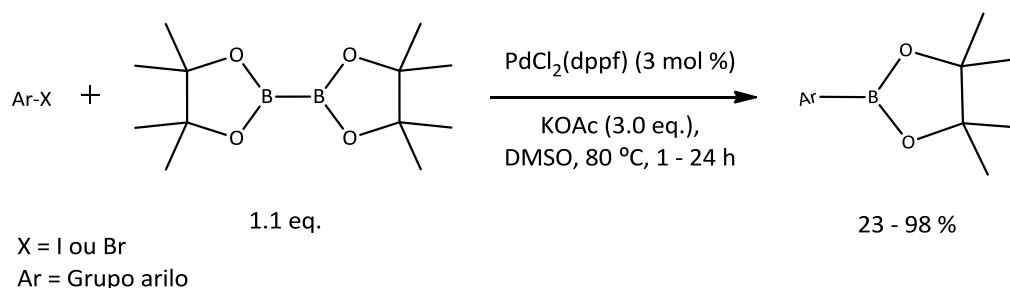
2.3 Reações de borilação catalisadas por metais

2.3.1 Uma revisão nos processos de borilação

Os ácidos e os ésteres arilborónicos são utilizados como intermediários chave na preparação de uma variedade de alvos sintéticos.⁸⁷ Esta classe de compostos é conhecida por sofrer uma grande variedade de reações, incluindo a reação de Petasis Borono-Mannich,⁸⁸ acoplamento de Chan-Lam,⁸⁹ reações de adição conjugada e reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura,³⁷ entre outras.^{90,91} Cada vez mais os ácidos borónicos têm um papel importante em aplicações biológicas e medicinais,⁹⁰ portanto ao longo das últimas décadas químicos sintéticos têm vindo a desenvolver ativamente métodos para aceder a essas moléculas sinteticamente úteis.⁹²

Os métodos convencionais para a síntese de ácidos arilborónicos, ésteres boronatos e boratos de triálquilo a partir dos haletos correspondentes consistem numa troca metal-halogéneo e requerem o uso de reagentes de organo-lítio ou organo-magnésio.^{90,91} Apesar da sua versatilidade, os métodos convencionais podem ser incompatíveis com uma grande variedade de grupos funcionais.⁸⁷

Os primeiros exemplos de borilação catalisada por paládio de haletos de arilo com bis(pinacolato)diborano (B_2pin_2) foram descritos em 1995, por Miyaura e colaboradores⁹³ (Esquema 9), com rendimentos entre 23 e 98 %.



Esquema 9: Borilação de haletos de arilo catalisada por paládio, por Miyaura e colaboradores.⁹³

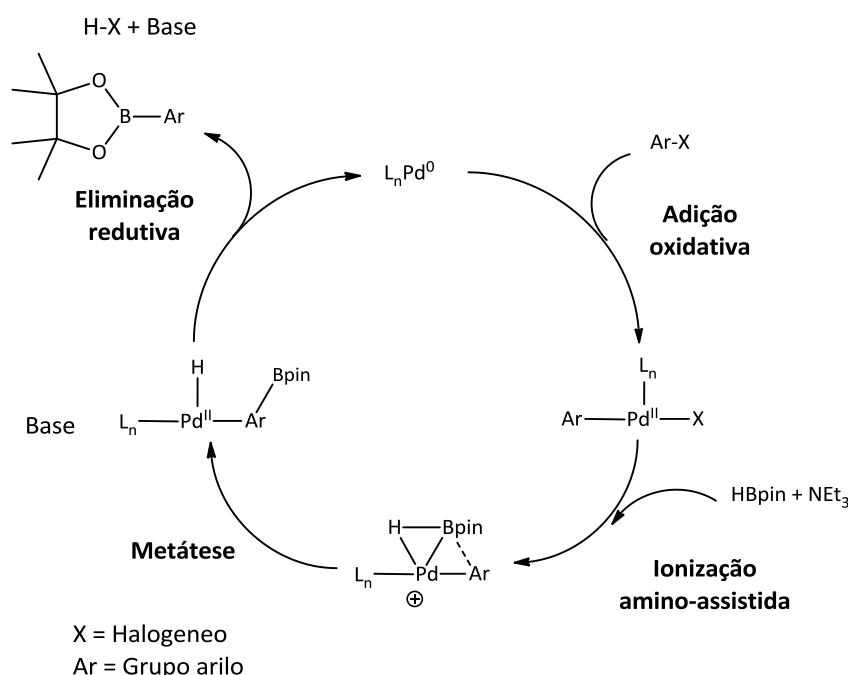
Desde então, têm surgido várias metodologias que fornecem os ésteres arilboronatos sob condições reacionais suaves. Em particular, os sistemas à base de paládio para a conversão de haletos de arilo em ésteres arilboronatos têm demonstrado ser uma ferramenta sintética muito poderosa.⁸⁷

O ciclo catalítico proposto para a borilação de haletos de arilo por Miyaura, encontra-se descrito no Esquema 3.1, da secção 1.2.2 na introdução geral.

Em 2004, Sakaki e colaboradores,⁹⁴ através de estudos computacionais baseados na teoria do funcional da densidade (DFT), analisaram o processo de transmetalização da borilação a partir de iodobenzeno com compostos diboro.⁹⁴ Estes mostraram que na etapa de transmetalização, ligandos hidróxilo ou flúor podem formar ligações X-B fortes. Esta compensação de energia enfraquece as ligações Pd-X e B-B, e acelera a transmetalização e a polarização do composto diboro que permite a clivagem heterolítica da ligação B-B. Estes cálculos teóricos indicaram que não só a base de Lewis, mas também um ligando de fluoreto podem tornar mais rápido o processo de transmetalização.^{94,95}

Mais tarde, Masuda descreveu a preparação de arilboronatos por acoplamento de haletos de arilo com pinacolborano (HBpin).⁹⁶ Foi proposta a interação entre a NEt_3 e o HBpin para proporcionar um par de iões de boreto de amónio.^{96,97}

Para além do ciclo $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$, outra via possível envolve a adição oxidativa de HBpin a um catalisador de Pd^{II} . O intermediário Pd^{IV} é então seguido por uma eliminação redutiva para proporcionar o produto Ar-Bpin. No entanto, admite-se que o "H" de HBpin é hídrico, em vez de prótico, e a eletronegatividade do hidrogénio é maior do que a do boro. Lin e Marder⁹⁸ sugeriram que é altamente improvável que o HBpin vá protonar a NEt_3 , para obter o sal de trietilamónio e o anião borilo. Com a ajuda dos cálculos de DFT, foi reportado um mecanismo alternativo que está iminentemente relacionado com uma via catiónica de metátese de ligação σ (Esquema 9.1).⁹⁶

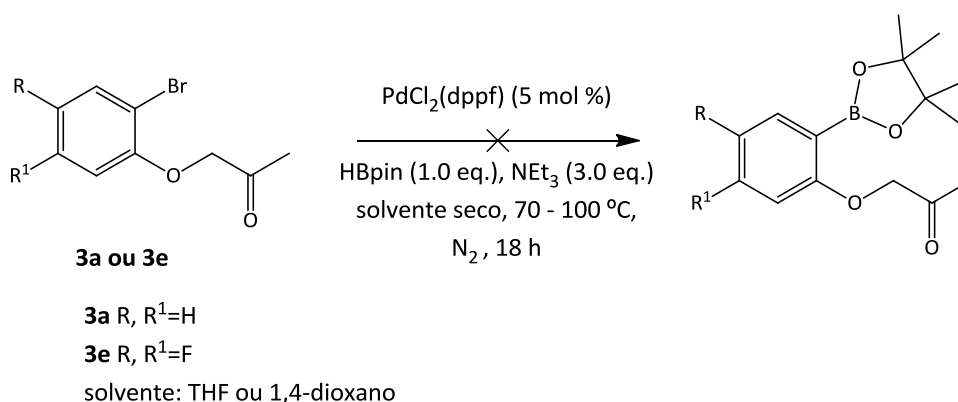


Esquema 9.1: Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de haletos de arilo com pinacolborano envolvendo um intermediário catiónico de paládio.^{94,96}

2.3.2 Tentativa de borilação dos derivados de cetonas aril-éteres

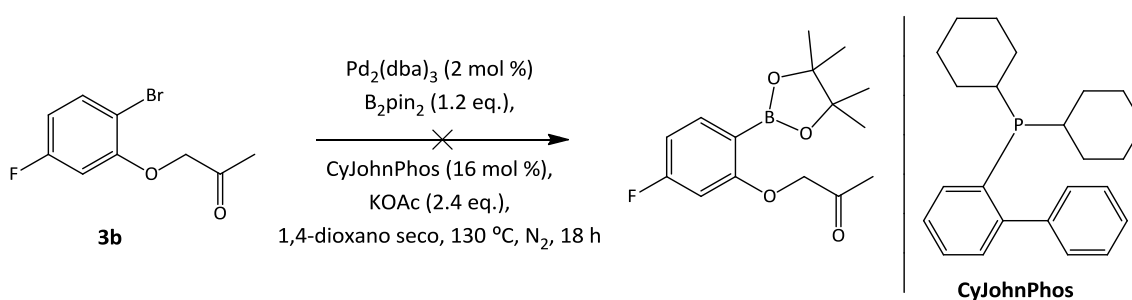
Alguns dos compostos obtidos anteriormente foram submetidos a várias condições de borilação catalisadas por paládio.

Inicialmente experimentou-se, para duas cetonas aril-éteres (**3a**) e (**3e**), as condições de Masuda,⁹⁶ mencionadas anteriormente, que envolvem a utilização de HBpin como agente de borilação, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ como catalisador e NEt_3 como base. O solvente variou-se entre THF e 1,4-dioxano (Esquema 9.2).



Esquema 9.2: Tentativa de borilação de (**3a**) e (**3e**) utilizando as condições de Masuda e colaboradores.⁹⁶

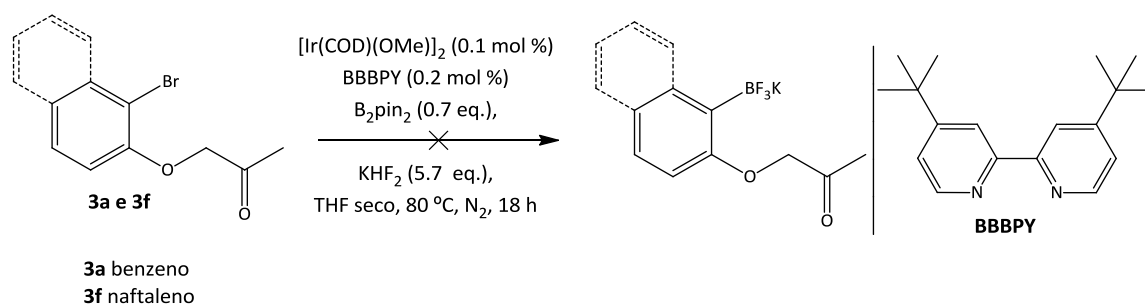
Utilizando estas condições (Esquema 9.2) não se observou a existência de cetonas boriladas. Em 2009, o grupo de Hoarau⁹⁹ experimentou várias condições reacionais para a borilação de cetonas empregando B₂pin₂ em vez de HBpin. Estes autores, após testarem uma gama de ligandos, verificaram que o CyJohnPhos proporcionava de forma eficaz o produto desejado, na presença de Pd₂(dba)₃ como catalisador, KOAc como base e 1,4-dioxano como solvente.⁹⁹ Considerando este procedimento, decidiram-se testar as condições propostas por estes autores no composto (**3b**) (Esquema 9.3).



Esquema 9.3: Tentativa de borilação de (**3b**) utilizando as condições do grupo de Hoarau.⁹⁹

Mais uma vez, não foi obtido o produto borilado. Embora vários métodos tenham sido desenvolvidos para a borilação de haletos de arilo com fontes de boro (nomeadamente HBpin e B₂pin₂), estes têm várias limitações.⁸⁷ Por outro lado, muitos organoboranos não são estáveis sob condições atmosféricas. A falta de estabilidade deve-se à orbital desocupada do boro, que pode reagir com o oxigénio ou com a água, resultando na decomposição. Os trifluoroboratos de arilo têm sido estudados como alternativas aos ácidos ou ésteres borónicos, uma vez que apresentam uma boa estabilidade a compostos nucleófilos, bem como ao ar e à humidade.

Ishiyama e Miyaura¹⁰⁰ publicaram um estudo com haletos de arilo utilizando B₂pin₂ na presença de um complexo de irídio para a síntese de arilboronatos. Mais tarde, Hartwing e colaboradores⁹¹ através do trabalho de Ishiyama e Miyaura,¹⁰⁰ publicaram um método *one-pot* que converte arenos e heteroarenos com grupos eletrodoadores ou eletroaceitadores em trifluoroboratos de arilo.⁹¹ Devido à eficácia do método, decidiram-se testar estas condições nos compostos (**3a**) e (**3f**) (Esquema 9.4).

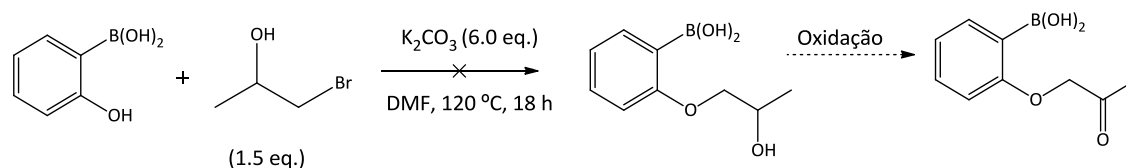


Esquema 9.4: Tentativa de borilação de (3a) e (3f) utilizando as condições de Hartwing e colaboradores.⁹¹

Novamente, não se detetou qualquer vestígio do produto borilado. Embora este método seja eficaz na maioria dos casos, os haletos de arilo contendo cetonas proporcionam muitos produtos secundários indesejados resultantes da redução deste grupo funcional incorporado.⁹⁰

Considerando os diferentes resultados obtidos nas tentativas borilação, existem algumas razões plausíveis que podem explicar porque é que as reações falharam. A primeira explicação é o impedimento estérico, uma vez que o arranjo dos átomos dos substratos poderia de facto ter impedido ou retardado a ocorrência das reações de borilação. A outra razão poderá ser o efeito que o oxigénio do éter exerce sobre a ligação carbono-halogéneo ou na nova ligação carbono-metal de transição, podendo consequentemente desativá-las. Por outro lado, o grupo carbonilo da cetona pode estar a interferir com a reação, coordenando-se ao catalisador.⁹²

Alternativamente tentou-se, sem sucesso, adicionar o 1-bromopropan-2-ol ao ácido (2-hidroxifenil)borónico (disponível comercialmente), segundo as condições de Kazemi e co-autores⁷⁵ para posteriormente sofrer oxidação e obterem-se as respetivas cetonas boriladas (Esquema 9.5). O insucesso desta reação deve-se a problemas de quimiosseletividade levando à formação de produtos secundários (que não foram caracterizados).

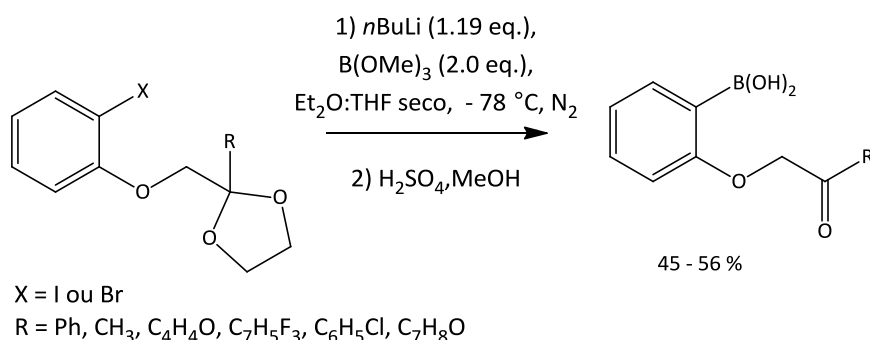


Esquema 9.5: Via de síntese alternativa para a obtenção do produto borilado.⁷⁵

2.4 Alternativa às reações de borilação catalisadas por metais de transição

2.4.1 Reação de borilação com *n*BuLi (1.6 M em hexano)

Devido à dificuldade no processo de borilação dos derivados das cetonas aril-éteres (referenciado na secção 2.3.2),⁹⁰ optou-se por sintetizar os ácidos ou ésteres borónicos por um método que aplica reagentes mais baratos,¹⁰¹ menos tóxicos¹⁰² e que evita o uso de metais de transição. Esta metodologia consiste na síntese direta do ácido borónico empregando uma troca metal-halogéneo na presença de borato de trimetilo (B(OMe)₃).^{103,104} Liu e Lu¹⁰⁴, em 2006, criaram uma biblioteca de cetonas boriladas (Esquema 9.6) para posteriormente sofrerem reações de ciclização.



Esquema 9.6: Reação de borilação descrita por Liu e Lu.¹⁰⁴

Os autores demonstraram que o sucesso para a borilação está na proteção do grupo carbonilo com um grupo acetal (ver em baixo, secção 2.4.2).

2.4.2 Proteção do grupo carbonilo e reação de borilação

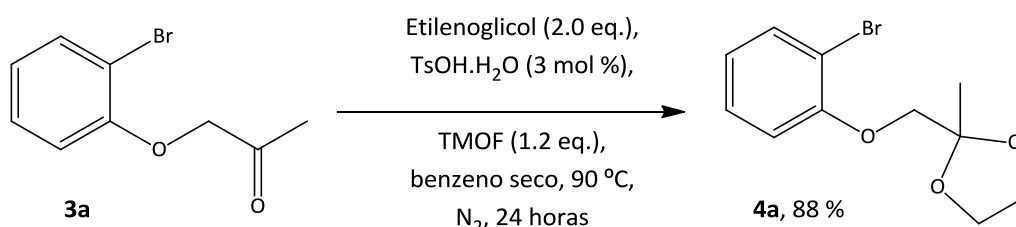
Neste caso, para aplicar as condições de Liu e Lu¹⁰⁴ para a introdução do grupo B(OH)₂ foi necessário proteger a função cetona (grupo sensível) para evitar o ataque pela base, *n*BuLi, ou a formação da função enolato.

Durante uma síntese que engloba vários passos, o grupo carbonilo pode ter que ser protegido^{105,106} para evitar o ataque de alguns reagentes tais como nucleófilos, oxidantes, agentes redutores de hidretos, incluindo reagentes organometálicos.¹⁰⁷

Devido à maior estabilidade para uma variedade de condições básicas, nucleófilas e redox, os acetais cíclicos são comumente utilizados como grupos

protetores de carbonilos.¹⁰⁸ Os acetais cíclicos são formados por condensação do composto carbonilo correspondente, normalmente com etilenoglicol na presença de um catalisador ácido.¹⁰⁹ A preparação destes acetais cíclicos, geralmente requer temperaturas elevadas em condições anidras.¹⁰⁸

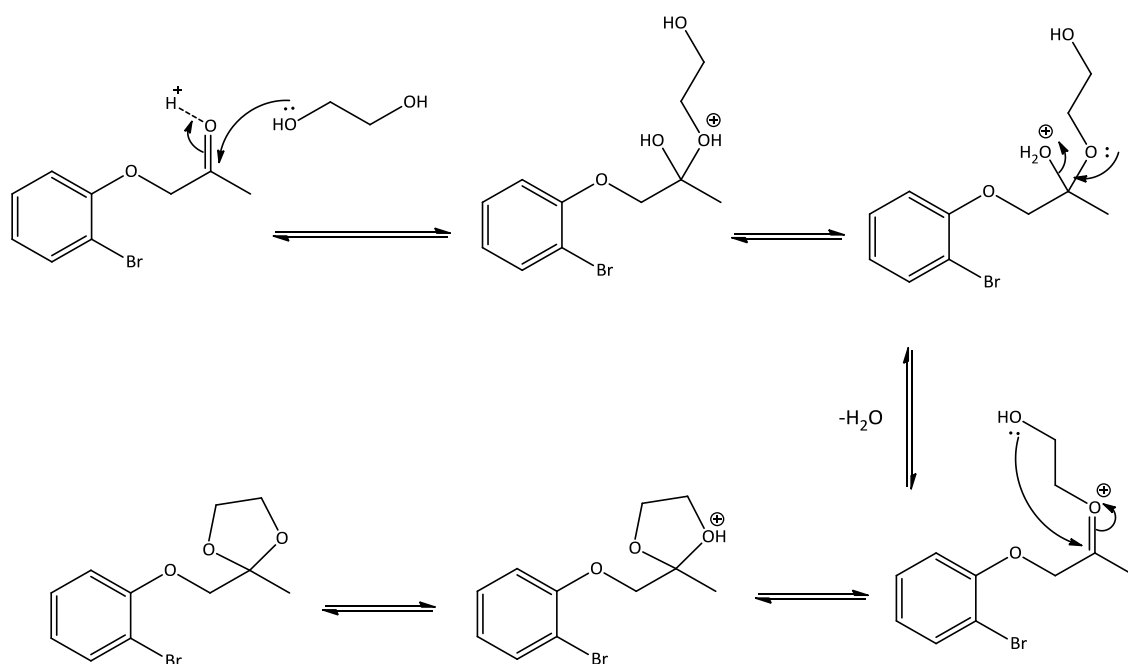
O primeiro procedimento de proteção testado envolveu ácido *p*-toluenossulfónico monoidratado (TsOH.H₂O), trimetilortoformato (TMOF) e etanol seco, no entanto este não proporcionou o produto desejado. O segundo método incluiu etilenoglicol, TsOH.H₂O, TMOF e tolueno ou benzeno. Todavia, apenas o uso de benzeno como solvente permitiu a obtenção do produto desejado (**4a**) (Esquema 9.7), com um rendimento de 88 %.



Esquema 9.7: Proteção do grupo carbonilo do composto (**3a**).¹⁰⁸

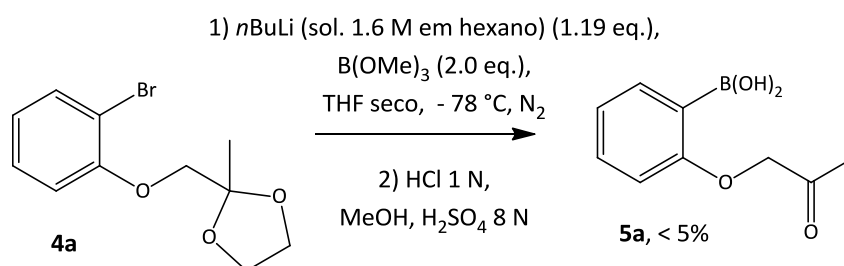
Durante a reação descrita no Esquema 9.7 há formação de água que pode ser removida por métodos físicos ou químicos, como por exemplo os *orto*-ésteres. O TMOF (*orto*-éster) é usado como um dos principais métodos químicos para a remoção da água.¹¹⁰

O mecanismo proposto para a reação entre a cetona e o etilenoglicol encontra-se representado no esquema seguinte (Esquema 9.8).



Esquema 9.8: Mecanismo proposto para a proteção do grupo carbonilo da cetona com etilenoglicol.¹⁰⁸

Tendo o grupo carbonilo previamente protegido aplicaram-se as condições de borilação propostas por Liu e Lu (ver passo 1), Esquema 9.9).¹⁰⁴ A regeneração do grupo carbonilo (chamado passo de desproteção) a partir dos seus acetais é vulgarmente realizada sob condições ácidas,¹¹¹ deste modo utilizaram-se as condições ácidas propostas pelos mesmos autores (ver passo 2), Esquema 9.9).¹⁰⁴

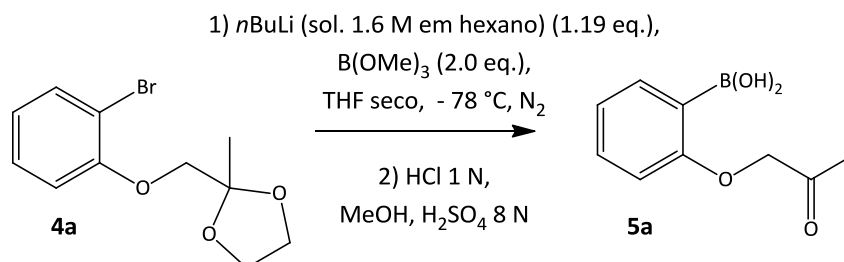


Esquema 9.9: Borilação do composto (4a) utilizando as condições de Liu e Lu.¹⁰⁴

Desta vez, o espetro de ¹H RMN apresentou vestígios do composto borilado (5a). Todavia, o rendimento obtido foi inferior a 5 %. Dado o baixo rendimento, tentaram-se otimizar as condições reacionais (Tabela 1), especificamente aumentando-se o tempo entre cada adição e/ou adicionando-se uma solução de *n*BuLi (1.6 M em hexano) em excesso. No entanto, infelizmente, nenhuma destas alterações

aumentou o rendimento reacional. Provavelmente, durante esta reação ocorreu impedimento estereoquímico que dificultou a inserção de $B(OMe)_3$ para formar a ligação C-B.

Tabela 1. Tentativa de otimização das condições reacionais na reação de borilação com $nBuLi$.



$nBuLi$ (eq.)	1ª Agitação (min) ^a	$B(OMe)_3$ (eq.)	2ª Agitação (h) ^b	3ª Agitação (h) ^c	Rendimento (%)
1.19	20	2.0	0.5	2	< 5
1.19	30	2.0	0.5	18	< 5
1.19	60	2.0	1	18	< 5
1.5	120	2.0	2	23	< 5
1.2	60	4.0	0.5	2	-
1.2	60	4.0	1	18	-
1.19	120	2.0	0.5	3.5	< 5
1.19	60	2.0	1	48	< 5

^a Tempo de agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ entre a adição de $nBuLi$ e $B(OMe)_3$, em minutos; ^b Tempo de agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ depois da adição de $B(OMe)_3$, em horas; ^c Tempo de agitação à temperatura ambiente antes da adição de HCl , em horas.

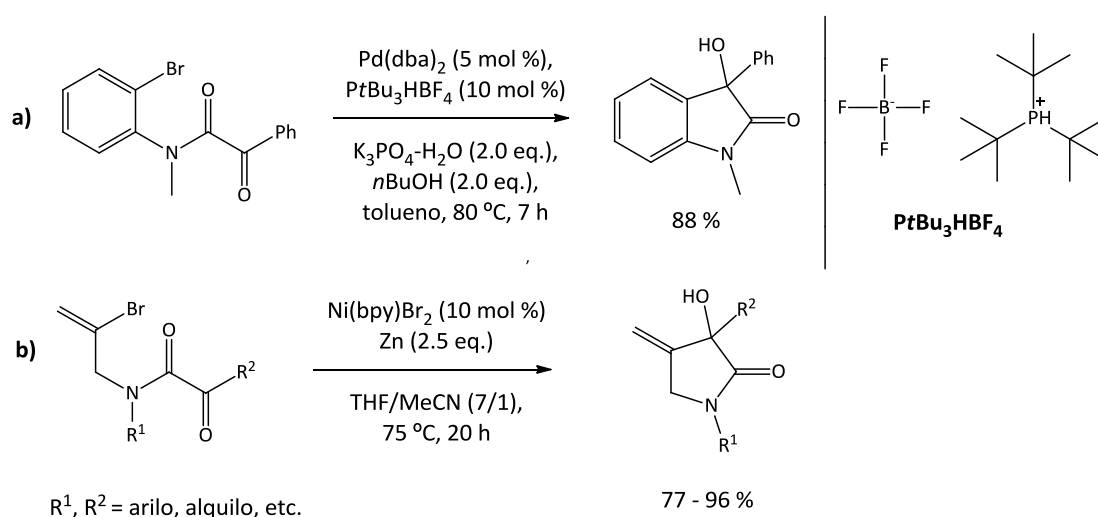
A fim de obter os benzofuranos foi necessário optar por outra estratégia sintética. Esta envolveu uma ciclização direta dos derivados das cetonas aril-éteres, através de uma adição nucleófila intramolecular catalisada por metais de transição.

2.5 Adição nucleófila intramolecular

2.5.1 Considerações gerais

Durante os últimos anos, um grande número de reações catalisadas por metais expandiram consideravelmente a síntese orgânica, levando ao desenvolvimento de metodologias sintéticas altamente eficientes e fiáveis. As reações de adição nucleófila

intramolecular entre haletos de arilo a compostos carbonilos¹¹² têm emergido como uma poderosa transformação sintética em química orgânica, uma vez que são amplamente utilizadas para a síntese de compostos heterocíclicos.¹¹³ Após uma extensa pesquisa na literatura sobre reações de adição nucleófila intramolecular percebe-se que a maioria dos trabalhos publicados, independentemente das condições utilizadas (isto é, catalisador, ligandos, solvente e temperatura) estão relacionados com a formação de derivados de oxindóis.^{114–116} Apresentam-se dois exemplos da síntese de oxindóis (Esquema 10), publicados pelos grupos de Kündig¹¹⁴ (a) e de Jia¹¹⁶ (b).



Esquema 10: Síntese de derivados de oxindóis através da adição nucleófila intramolecular: a) pelo grupo de Kündig;¹¹⁴ b) pelo grupo de Jia.¹¹⁶

Visto que a síntese de derivados de oxindóis é muito explorada, optou-se por sintetizar outro tipo de heterocíclicos que possam ser biologicamente ativos, como é o caso dos di-hidrobenzofuranóis.

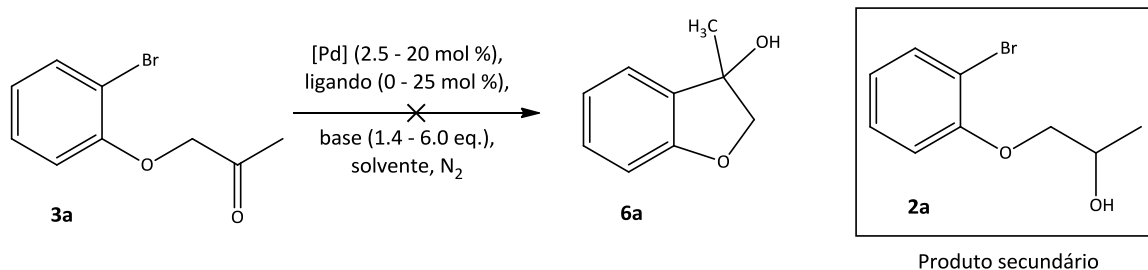
As reações de adição nucleófila intramolecular de haletos de arilo a cetonas aril-éteres constituem uma metodologia importante para a síntese de cicloalcanóis.¹⁰⁴

2.5.2 Adição nucleófila intramolecular dos derivados das cetonas aril-éteres

O composto 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (**3a**) foi sujeito a várias tentativas de ciclização catalisadas por diferentes fontes de paládio (Tabela 2).

2. Estudo de vias para a síntese de di-hidrobenzofuranóis: Resultados e discussão

Tabela 2: Condições testadas para a tentativa de ciclização do composto 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (3a) no di-hidrobenzofuranol (6a), utilizando catalisadores de paládio.



Entrada	[Pd] (mol %)	Ligando (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente seco	T (°C)/ t.r. (h)	Rendimento (%)
1	Pd(OAc) ₂ (5)	DPEPhos (7.5)	Cs ₂ CO ₃ (1.4)	-	Tolueno	110/ 18	-
2	Pd ₂ (dba) ₃ (2.5)	DPEPhos (6)	Cs ₂ CO ₃ (2.2)	-	Tolueno	110/ 18	-
3	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	XantPhos (10)	Cs ₂ CO ₃ (3.0)	-	THF	110/ 21	-
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	-	Cs ₂ CO ₃ (3.0)	-	THF	70/ 20	-
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (20)	-	Cs ₂ CO ₃ (3.0)	-	THF	70/ 16	2a (46)
6	Pd(OAc) ₂ (5)	PPh ₃ (20)	KOtBu (3.0)	-	THF	70/ 16	-
7	Pd(OAc) ₂ (5)	PPh ₃ (20)	K ₃ PO ₄ (3.0)	-	THF	70/ 23	R.P.
8	Pd(OAc) ₂ (5)	PCy ₃ (10)	Na ₂ CO ₃ (2.0)	Hexan- 1-ol (1.0)	DMF	135/ 23	2a (91)
9	PdCl ₂ (MeCN) ₂ (10)	PPh ₃ (25)	K ₂ CO ₃ (3.0)	-	1,4-Dioxano	120/18	R.P.
10	PdCl ₂ (dppf) (5)	-	K ₂ CO ₃ (6.0)	-	1,4-Dioxano	t.a./ 48	R.P.
11	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	-	K ₂ CO ₃ (6.0)	-	1,4-Dioxano	t.a./ 48	R.P.
12	Pd(OAc) ₂ (5)	bpy (10)	K ₂ CO ₃ (6.0)	-	1,4-Dioxano	110/ 20	2a (57)
13	Pd(OAc) ₂ (5)	bpy (10)	NEt ₃ (2.0)	-	1,4-Dioxano	100/ 18	R.P.

R.P. Reagente de partida

Iniciou-se o estudo sobre a adição nucleófila intramolecular da cetona (3a), utilizando as condições de Bolm e Hildebrand,¹¹⁷ que consiste na adição de Pd(OAc)₂,

DPEPhos em tolueno (entrada 1, Tabela 2). Infelizmente não se conseguiu obter o produto desejado, pois estas condições apresentam uma baixa tolerância a certos grupos funcionais.¹¹⁷

Alternativamente, mudou-se a fonte de paládio para $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, uma vez que Willis e colaboradores⁴⁰ demonstraram que a combinação de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e DPEPhos gera um catalisador eficaz para a arilação intramolecular (entrada 2, Tabela 2). Infelizmente, o resultado foi o mesmo que o obtido utilizando as condições anteriores.

Sabendo que a presença do ligando é crucial neste tipo de reações, decidiu-se variar o ligando para XantPhos. Neste caso também se variou o solvente para THF, segundo as condições do grupo de Solé¹¹⁸ (entrada 3, Tabela 2). Mais uma vez não se detetou qualquer vestígio do produto cíclico. De seguida alterou-se a fonte de paládio para um complexo paládio-fosfina comercial, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (entrada 4 e 5, Tabela 2).¹¹⁹ Novamente não se obteve o produto cíclico (**6a**), porém utilizando 20 mol % de catalisador (entrada 5, Tabela 2) ocorreu uma redução da cetona, dando o álcool aril-éter (**2a**). Presumivelmente o uso de uma elevada quantidade de catalisador pode ter influenciado a ocorrência de hidrogenação, por outro lado o uso de THF como solvente também pode ter proporcionado esta reação secundária uma vez que este solvente pode fornecer um hidreto (através de uma eliminação- β), sendo assim muito utilizado na hidrogenação catalítica.⁷⁹

Outras condições reacionais foram testadas. As duas primeiras incluem o uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPh_3 em THF. No primeiro caso utilizou-se KOtBu ¹²⁰ e no segundo caso usou-se K_3PO_4 ¹²¹ como bases (entrada 6 e 7, Tabela 2, respetivamente). Em ambos os casos, não se verificou a presença do produto cíclico, contudo utilizando como base K_3PO_4 , só se detetou a presença do substrato (**3a**) (entrada 7, Tabela 2), possivelmente com estas condições o substrato não reage.

Entre outras observações importantes, o trabalho de Solé indicou que a adição de determinados aditivos poderiam desviar completamente a via reacional para a formação de cicloalcanóis.⁴² Quan e colaboradores⁴¹ relataram que na presença de hexan-1-ol, a adição intramolecular de aril-cetonas apresentava muito bons rendimentos. Mas na ausência de hexan-1-ol a ciclização era bastante ineficiente.

Assim, experimentaram-se as condições de Quan e colaboradores⁴¹ na esperança de se obter o composto desejado (entrada 8, Tabela 2), todavia não se obteve o composto pretendido, mas sim novamente a redução do grupo carbonilo originando o álcool aril-éter (**2a**) (entrada 8, Tabela 2). Neste caso em concreto a redução da cetona ao álcool secundário pode ter ocorrido por um processo de hidrogenação por transferência de cetonas, utilizando o hexan-1-ol como doador de hidrogénio, Na₂CO₃ como base e o complexo formado durante a reação, com Pd(OAC)₂ e PCy₃, como catalisador.

Viana⁴³ utilizou PdCl₂(MeCN)₂, PPh₃ e K₂CO₃ em 1,4-dioxano, para a ciclização de aldeídos aril-éteres. Decidiu-se empregar as mesmas condições para a ciclização da cetona aril-éter (**3a**) (entrada 9, Tabela 2). Mais uma vez, não se alcançou o produto desejado.

Posteriormente testaram-se duas condições à temperatura ambiente, na presença de K₂CO₃ em 1,4-dioxano, variando a fonte de paládio. Porém o substrato (**3a**) não reagiu (entrada 10 e 11, Tabela 2).

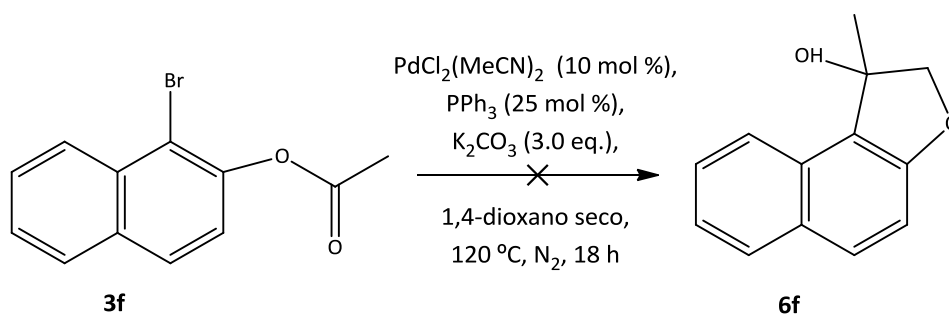
Por fim, testou-se como ligando uma piridina bidentada (bpy) com duas bases diferentes (K₂CO₃ e NEt₃, entrada 12 e 13, respetivamente, Tabela 2). Utilizando como base K₂CO₃ ocorreu redução da cetona formando-se o álcool (**2a**) (entrada 12, Tabela 2) e utilizando como base a NEt₃, o substrato não reagiu (entrada 13, Tabela 2).

As tentativas de utilizar várias fontes de paládio como catalisador e fosfinas (monodentadas e bidentadas) ou piridinas como ligandos não foram eficientes, por outro lado modificar a base, o solvente e a incorporação de aditivos também não foi o suficiente. Apesar de todos os esforços, as reações realizadas para converter o composto 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (**3a**) no álcool terciário cíclico correspondente (**6a**) falharam (Tabela 2).

A possibilidade de nenhum dos métodos ter sido capaz de promover a adição nucleófila intramolecular pode estar relacionada com a sensibilidade de alguns dos constituintes do substrato, como o oxigénio do éter que pode ter efeito sobre a reação. Esta também pode ser sensível ao haleto de arilo utilizado.¹¹⁴ O facto de o substrato não conter substituições no anel pode influenciar a reação. Sendo assim, possivelmente a presença de grupos eletroaceitadores ou a presença de anéis

aromáticos fundidos poderiam retirar densidade eletrónica a partir do carbono do carbonilo, facilitando a complexação do mesmo com as espécies de paládio, acelerando a reação.

De modo a verificar se o problema estava no facto do substrato não conter grupos substituintes no anel aromático, optou-se por estudar o composto (**3f**), usando as condições indicadas no Esquema 10.1.



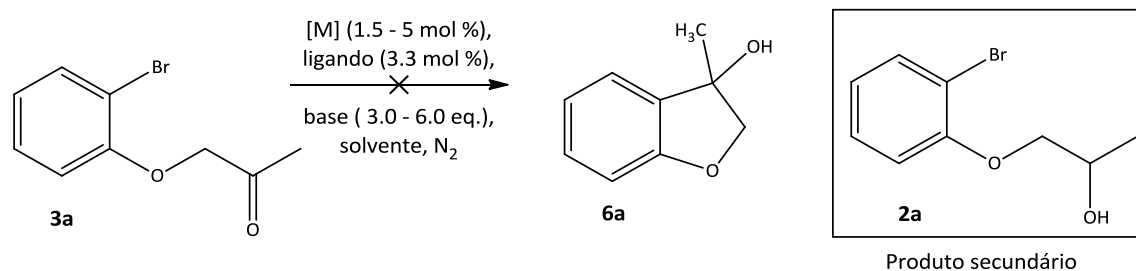
Esquema 10.1: Tentativa de ciclização do composto (**3f**).⁴³

Utilizando estas condições não se observou influência do anel aromático fundido, uma vez que o composto (**3f**) (Esquema 10.1) também não reagiu.

Visto que as metodologias utilizadas que envolveram o uso de paládio como catalisador não proporcionaram o produto cíclico, optou-se por testar outros metais de transição, como ródio e ruténio de modo a verificar a eficiência destes catalisadores na adição nucleófila intramolecular do composto 1-(2-bromofenoxy)propan-2-ona (**3a**) (Tabela 3).

2. Estudo de vias para a síntese de di-hidrobenzofuranóis: Resultados e discussão

Tabela 3: Condições testadas para a tentativa de ciclização do composto 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (3a) no di-hidrobenzofuranol (6a), utilizando catalisadores de ródio e ruténio.

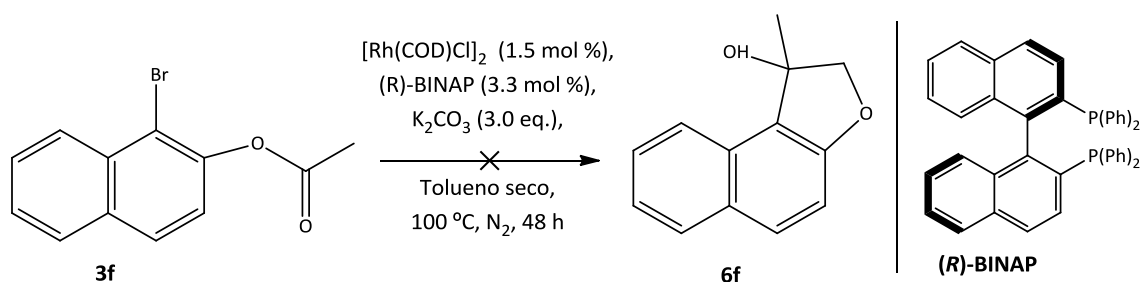


Entrada	[M] (mol %)	Ligando (mol %)	Base (eq.)	Solvente Seco	T (°C)/ t.r (h)	Rendimento (%)
1	[Rh(COD)Cl] ₂ (2)	-	K ₂ CO ₃ (3.0)	Tolueno	100/ 14	2a (11)
2	[Rh(COD)Cl] ₂ (1.5)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Tolueno	100/ 48	-
3	[Rh(nbd)Cl] ₂ (1.5)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Tolueno	100/ 48	R.P.
4	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (1.5)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Tolueno	100/ 48	R.P.
5	[Rh(OH)(COD)] ₂ (3)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	100/ 48	R.P.
6	[Rh(nbd)Cl] ₂ (3)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	100/ 48	-
7	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (3)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	100/ 48	-
8	Rh ₂ (OAc) ₄ (3)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	100/ 48	-
9	[Rh(COD)Cl] ₂ (3)	(R)-BINAP (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	100/ 48	R.P.
10	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	K ₂ CO ₃ (6.0)	1,4-Dioxano	110/ 48	R.P.
11	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	DABCO (6.0)	1,4-Dioxano	110/ 48	2a (20)
12	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	NEt ₃ (6.0)	1,4-Dioxano	110/ 48	-
13	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	KOtBu (6.0)	1,4-Dioxano	110/ 48	-
14	[Rh(COD)Cl] ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	Cs ₂ CO ₃ (6.0)	1,4-Dioxano	110/ 48	2a (49)
15	[Rh(COD)Cl] ₂ (3)	(R)-BINAP (3.3)	Sol. K ₃ PO ₄ ^a	THF	50/ 72	-
16	[Rh(COD)Cl] ₂ (3)	(R)-BINAP (3.3)	KOH	THF	80/ 72	-
17	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl] ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	110/ 20	-
18	RuCl ₂ [(C ₆ H ₅) ₃ P] ₃ (5)	-	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	110/ 20	R.P.
19	C ₆₂ H ₄₂ O ₆ Ru ₂ (5)	DPEPhos (3.3)	K ₂ CO ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	110/ 20	R.P.

^a solução de K₃PO₄ (1.5 M em H₂O). R.P. Reagente de partida

Testou-se uma vasta gama de catalisadores de ródio (entrada 1 a 16, Tabela 3) e alguns de ruténio (entrada 17 a 19, Tabela 3), no entanto nenhuma das metodologias foi eficaz na obtenção do produto cíclico pretendido. Observou-se que ocorreu hidrogenação com três condições diferentes, ambas envolvendo ródio como catalisador (entrada 1, 11, 14, Tabela 3). Estes apresentam uma boa reatividade na hidrogenação de cetonas funcionalizadas.¹²² Por outro lado o uso de 1,4-dioxano como solvente também é propício à hidrogenação catalítica.⁷⁹

Equiparado às condições testadas para o composto (**3a**) (entrada 2, Tabela 3), também se testaram as mesmas no composto (**3f**) (Esquema 10.2), mas também sem sucesso.



Esquema 10. 2: Tentativa de ciclização do composto (**3f**) utilizando um catalisador de ródio.

3. Estudo de vias para a síntese de benzofuranos

Resultados e Discussão

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos para a tentativa de síntese de benzofuranos através da ciclização de enoatos e enamidas. Os enoatos e enamidas serão obtidos através de uma reação entre aldeídos e iletos de fósforo comerciais (reação de Wittig).

3.1 Oxidação do álcool primário aril-éter

3.1.1 Primeira abordagem

Os aldeídos são intermediários ubíquos na síntese de produtos farmacêuticos, agroquímicos e produtos de química fina, sendo muitas vezes preparados por oxidação do álcool correspondente. As reações de oxidação de álcoois devem apresentar um ou mais tipos de quimiosseletividade, tais como: a) oxidação de um álcool primário ao aldeído, sem sobre-oxidação para formar o ácido carboxílico, b) oxidação seletiva de um álcool na presença de outro grupo funcional oxidável e/ou inibidor, e c) oxidação seletiva de um dos álcoois de um diol ou poliol. Inúmeros reagentes estequiométricos e métodos de oxidação catalítica foram desenvolvidos para atender a estes requisitos.¹²³

Para além da oxidação com CCP⁸³ descrita anteriormente (secção 2.2.1), existem outros métodos clássicos para a obtenção de aldeídos, que são:

- A oxidação de Ley e Griffith,¹²⁴ a qual utiliza perrutenato de tetrapropilamónio (TPAP, Figura 5) como oxidante e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como co-oxidante.¹²⁴ O TPAP (Figura 5) é um reagente adicionado em quantidades catalíticas, que reage suavemente à temperatura ambiente e não dá origem a produtos secundários desagradáveis ou explosivos. Estas propriedades em conjunto com elevada seletividade e a facilidade de utilização em pequena ou grande escala, levou à sua rápida aceitação como bom reagente em síntese orgânica.¹²⁵

- A oxidação aeróbia consiste no uso de um sistema catalítico muito eficaz, que envolve cobre e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-óxido (TEMPO, Figura 5). Este sistema é capaz de usar o ar como oxidante e é compatível com álcoois ativados (alílicos, benzílicos e propargílicos) e inativados (alifáticos).¹²³

- A oxidação com periodinano de Dess-Martin ¹²⁶ (DMP, Figura 5) comparativamente com outros agentes oxidantes permite a oxidação em condições brandas (temperatura ambiente e pH neutro), tempos de reação mais curtos, rendimentos elevados, tratamento simples, alta quimiosseletividade e tolerância a grupos funcionais sensíveis.⁸⁴
- A oxidação de Swern¹²⁷ é designada de metodologia padrão, existindo ativação do dimetilsufóxido (DMSO), na presença de cloreto de oxalilo. Esta tolera uma grande variedade de grupos funcionais.⁸²

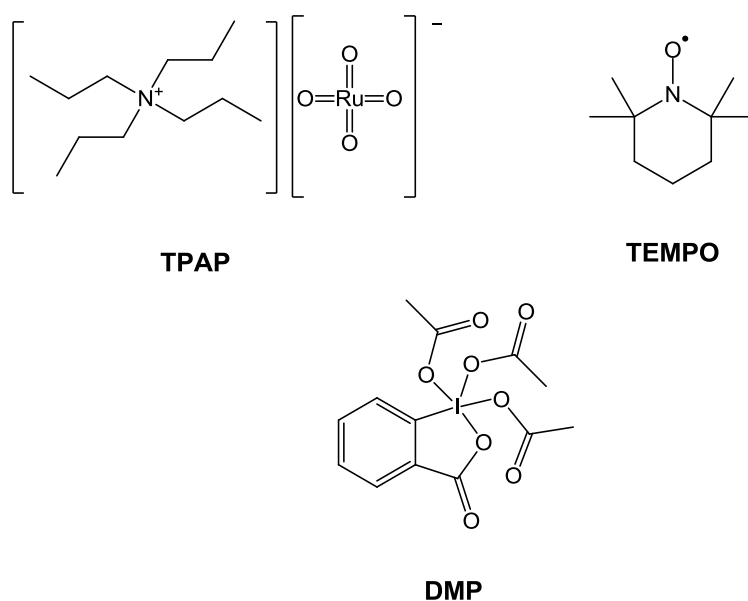
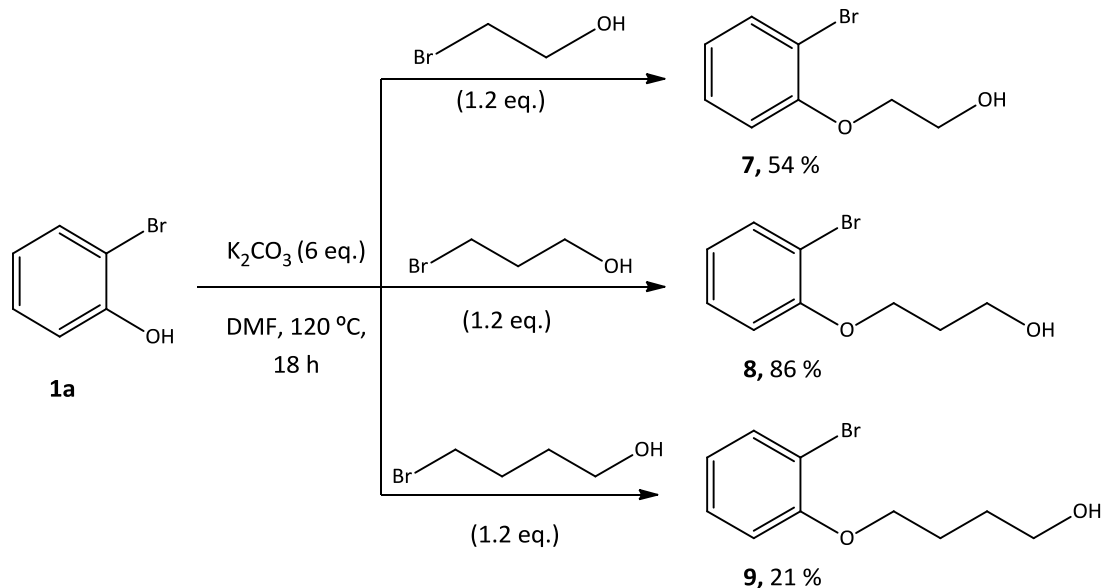


Figura 5: Oxidantes (TPAP,^{124,125} TEMPO¹²³ e DMP).⁸⁴

3.1.2 Tentativa de síntese dos aldeídos

Considerando os resultados satisfatórios obtidos para a síntese dos álcoois secundários aril-éteres (secção 2.2.2) decidiram-se utilizar as mesmas condições para a síntese dos álcoois primários (7), (8) e (9). Foram obtidos os compostos desejados (7), (8) e (9) com rendimentos entre 21 e 86 % (Esquema 11).



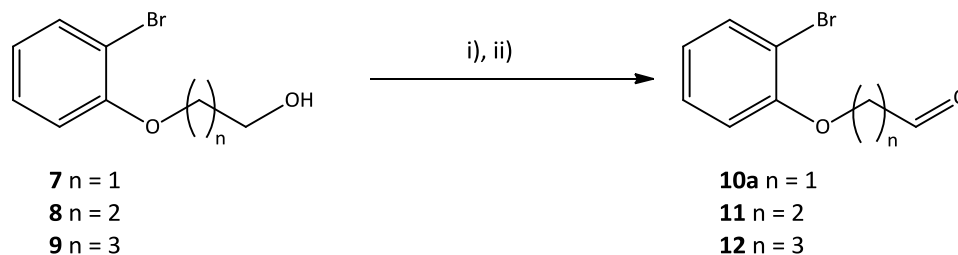
Esquema 11: Síntese dos álcoois (7), (8) e (9) usando as condições de Kazemi e co-autores.⁷⁵

Tal como na síntese de cetonas (secção 2.2.2), a oxidação de álcoois primários a aldeídos é uma reação importante em química orgânica. A síntese de aldeídos também pode sofrer sobre-oxidação. Recentemente, o grupo de Burke¹²⁸ publicou a sobre-oxidação de álcoois primários a diéter-ésteres usando como oxidante o CCP. Os autores descreveram então uma metodologia eficiente para a esterificação oxidativa de álcoois primários a diéter-ésteres.¹²⁸ Portanto, não é surpreendente que ainda estejam a desenvolver e a melhorar várias metodologias para a oxidação de álcoois primários a aldeídos.⁸⁴

Para estas reações foram analisados vários oxidantes que contribuem de uma forma geral para retirar densidade eletrónica do álcool primário, que funciona como um redutor e facilmente liberta um hidrogénio, formando o grupo carbonilo do aldeído.

Inicialmente testaram-se os cinco métodos clássicos de oxidação (mencionados anteriormente), porém só dois métodos de oxidações (CCP⁸³ e DMP¹²⁶) é que proporcionaram os aldeídos desejados (10a), (11), (12), (Tabela 4).

Tabela 4. Oxidação dos álcoois primários (7), (8) e (9) utilizando métodos de oxidação clássicos.⁸²



Entrada	Substrato	Oxidante	Produto	Rendimento (%)
1	7	CCP	10a	-
2	8	CCP	11	46
3	9	CCP	12	67
4	7	TPAP ^a	10a	-
5	8	TPAP ^a	11	-
6	9	TPAP ^a	12	-
7	7	TEMPO ^{b,c}	10a	-
8	8	TEMPO ^{b,c,d}	11	-
9	9	TEMPO ^{b,c}	12	-
10	7	DMP	10a	n.d.
11	8	DMP	11	76
12	9	DMP	12	-
13	7	(COCl) ₂ ^e	10a	-
14	8	(COCl) ₂ ^e	11	-
15	9	(COCl) ₂ ^e	12	-

i) DCM seco (0.2 M), CCP (2.0 eq.), celite (14.4 eq.), temperatura ambiente, N₂, 18 - 24 h; ii) DMP (1.2 eq.), DCM seco, temperatura ambiente, N₂, 2 h; ^a NMO (1.5 eq.), TPAP (5 mol %), DCM seco, temperatura ambiente, N₂, 23 - 29 h; ^b Cu(MeCN)₄(OTf) (5 mol %), bpy (5 mol %), TEMPO (5 mol %), NMI (10 mol %), MeCN seco, temperatura ambiente, N₂, 18 h; ^c Cu(MeCN)₄(OTf) (5 mol %), bpy (5 mol %), TEMPO (5 mol %), NMI (10 mol %), DBU (5 mol %), MeCN seco, temperatura ambiente, N₂, 23 h; ^d NaHCO₃ (0.3 eq.), KBr (0.2 eq.), NaClO (2.0 eq.), TEMPO (3 mol %), H₂O e DCM (reação em fluxo contínuo); ^e DMSO (2.4 eq.), (COCl)₂ (1.2 eq.), NEt₃ (5.0 eq.), DCM seco, -60 °C até à temperatura ambiente, N₂, 8 h.

n.d. - não determinado

Na oxidação do substrato (**7**) com DMP (entrada 10, Tabela 4) verificou-se a presença de aldeído no crude, bem como outros produtos secundários. Recorreu-se ao método de purificação por cromatografia em sílica-gel que contribuiu para a purificação e isolamento do produto, mas obtiveram-se apenas rendimentos vestigiais de aldeído (**10a**).

Para os álcoois com cadeia hidrocarbonada mais longa (**8**) e (**9**), os métodos de oxidação que envolvem CCP originaram o produto desejado (**11**) e (**12**) (entrada 2 e 3, respetivamente, Tabela 3) com rendimentos de 46 e 67 %, respetivamente. No

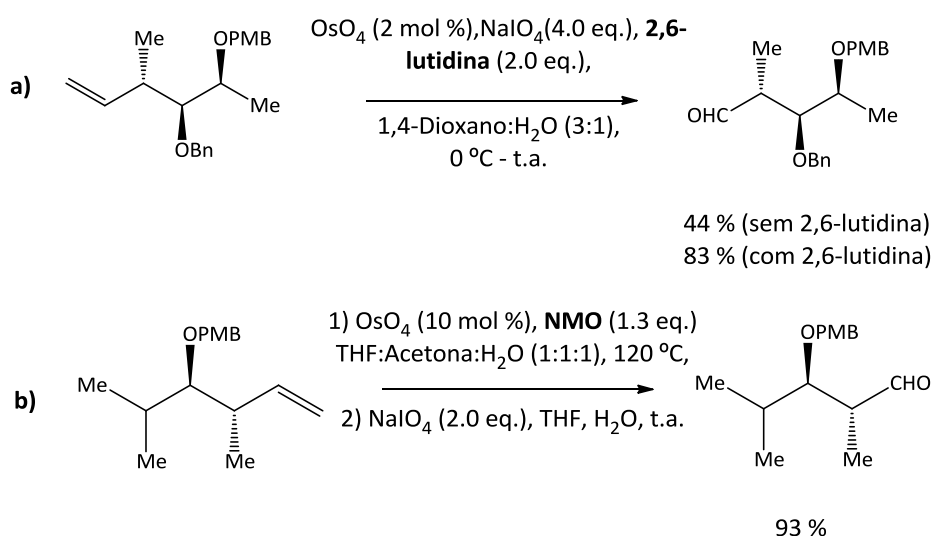
entanto, utilizando como oxidante o reagente DMP só se formou o aldeído (**11**) a partir do substrato (**8**) (entrada 11, Tabela 3), com um rendimento de 76 %.

Visto que as reações de oxidação utilizando os métodos clássicos (CCP,⁸³ TPAP,¹²⁴ TEMPO,¹²³ DMP,¹²⁶ Swern¹²⁷) não foram eficazes para a síntese de 2-(2-bromofenoxi)acetaldeído (**10a**) (Tabela 3), optou-se por uma outra metodologia, que consiste na conversão de derivados do éter de fenilalilo a aldeídos¹²⁹ (oxidação de Lemieux-Johnson).¹³⁰

3.2 Alternativa aos métodos de oxidação clássicos

3.2.1 Conceito geral

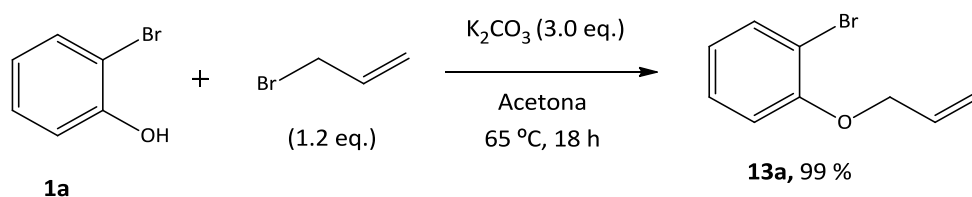
A oxidação de Lemieux-Johnson¹³⁰ foi publicada pela primeira vez em 1956. Esta consta na conversão de olefinas em aldeídos por meio de uma clivagem oxidativa de uma ligação dupla C-C com tetróxido de ósmio (OsO_4) e periodato de sódio (NaIO_4).¹³⁰ A clivagem oxidativa de ligações olefínicas é amplamente utilizada em síntese orgânica como um método útil para a formação de grupos carbonilos.¹³¹ Existem melhorias à oxidação de Lemieux-Johnson, nomeadamente a adição de 2,6-lutidina (base), que acelera o processo, aumentando a seletividade e o rendimento (Esquema 12);¹³² e a adição de NMO,¹³³ que leva à realização do procedimento em dois passos sequenciais, a di-hidroilação e a clivagem com periodato, evitando condições drásticas (Esquema 12).¹³⁴



Esquema 12: Melhorias à oxidação de Lemieux-Johnson, a) adição de 2,6-lutidina;¹³² b) adição de NMO.¹³⁴

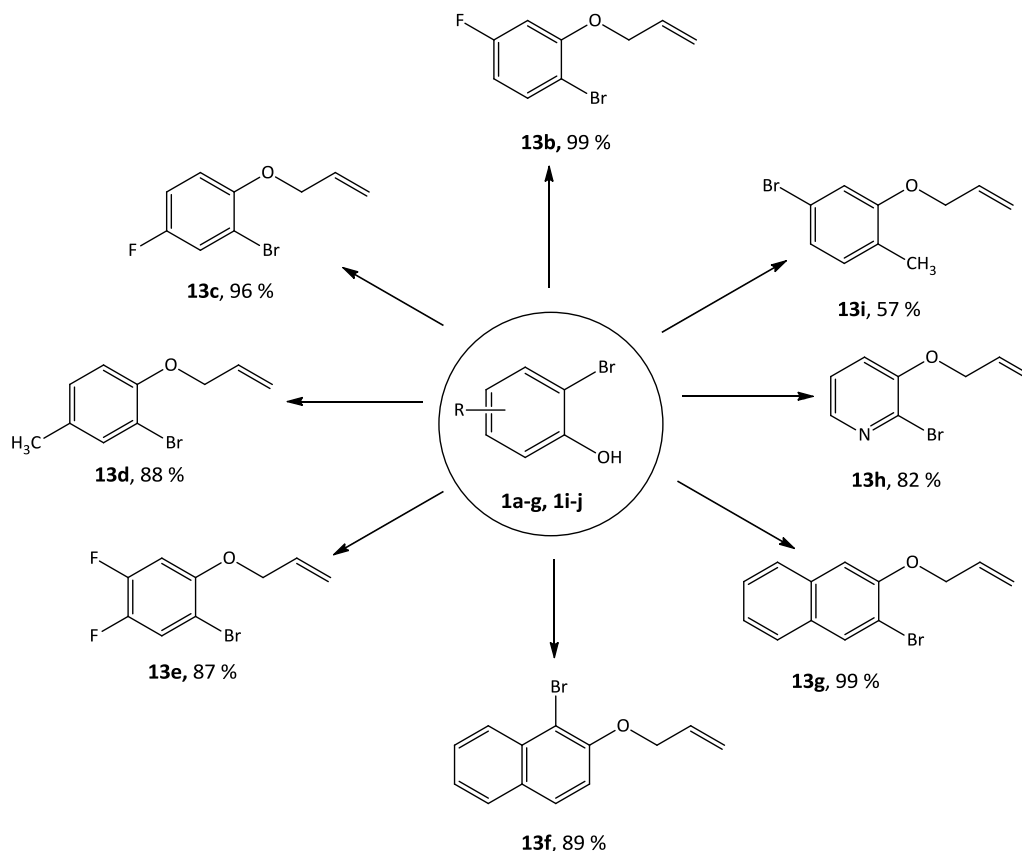
3.2.2 Síntese dos éteres de fenilalilo

Para a síntese dos éteres de fenilalilo, adaptou-se a metodologia de Williamson, reagindo (**1a**) com brometo de alilo e K_2CO_3 em acetona (Esquema 12.1).¹²⁹ Após 18 h, a análise por cromatografia em camada fina (CCF) mostrou que o substrato (**1a**) foi completamente convertido em 1-(aliloxi)-2-bromobenzeno (**13a**), com um excelente rendimento (Esquema 12.1).



Esquema 12.1: Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromobenzeno (**13a**).

Repetiu-se este procedimento para os derivados de 2-bromofenol disponíveis comercialmente, obtendo-se uma biblioteca de éteres de fenilalilo (**13**), com rendimentos que variam entre 57 e 99 % (Esquema 12.2).

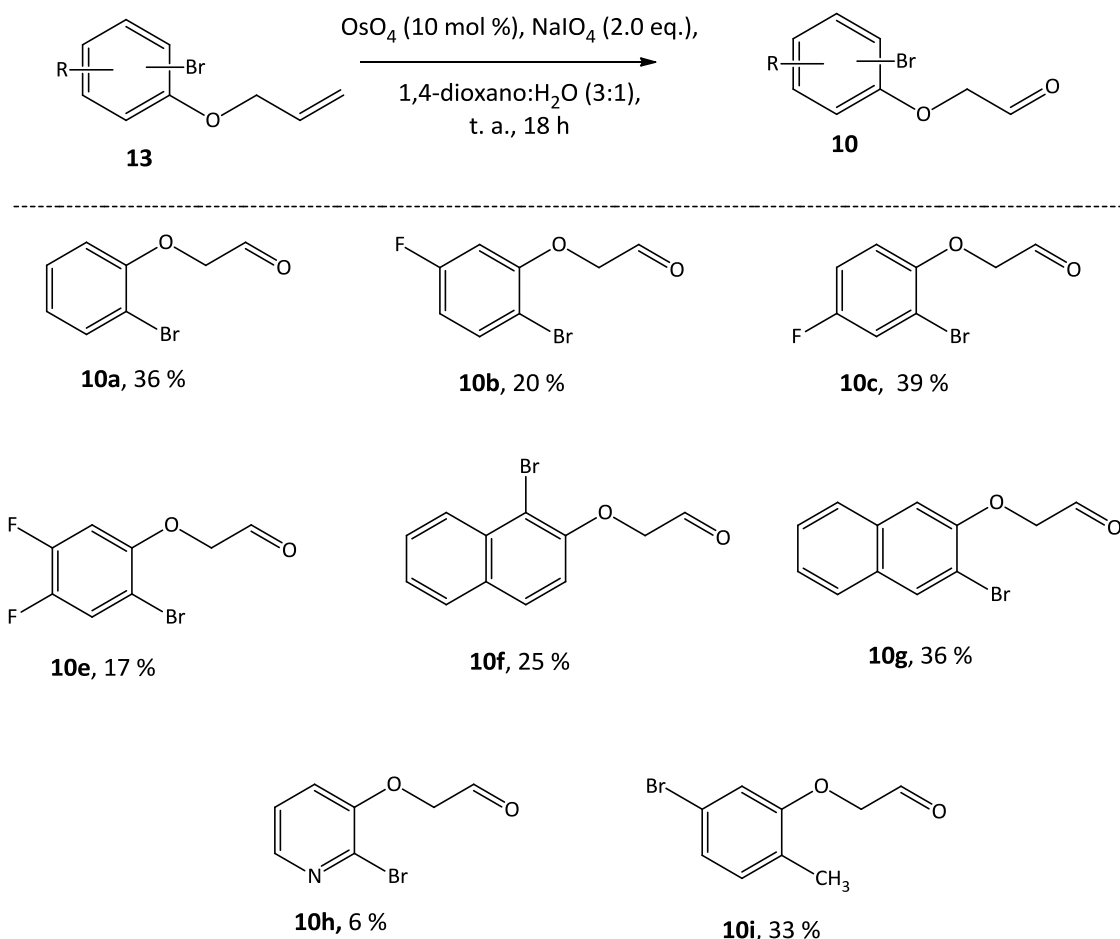


Esquema 12.2: Biblioteca de éteres de fenilalilo (**13**).

Esta metodologia é altamente eficiente e seletiva, permitindo uma fácil preparação de uma grande variedade de éteres de fenilalilo (**13**) com substituintes diferentes (esquema 12.2).¹³⁵

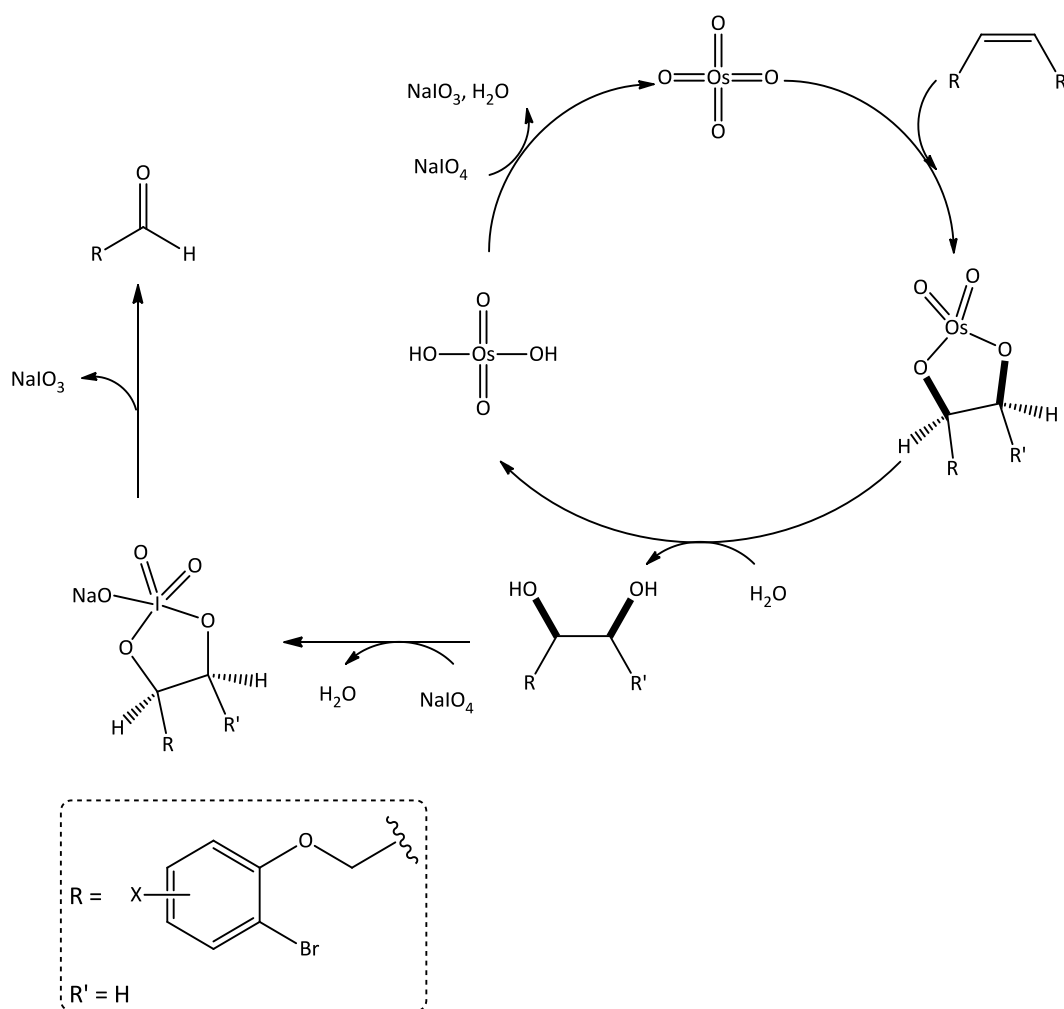
3.2.3 Oxidação dos éteres de fenilalilo

Após a síntese dos derivados de 1-(aliloxi)-2-bromobenzeno (**13**) (Esquema 12.1 e 12.2), converteram-se os alcenos nos respectivos aldeídos (**10**) (Esquema 12.3), pelas condições de oxidação descritas por Lemieux e Johnson.¹³⁰ Estas envolvem a presença de OsO_4 , em 1,4-dioxano: H_2O (3:1), seguido do tratamento com NaIO_4 (Esquema 12.3). Os rendimentos obtidos variaram entre 6 e 39 %.



Esquema 12.3: Reação de oxidação para a síntese dos aldeídos aril-éteres (**10**) utilizando as condições de Lemieux e Johnson.¹³⁰

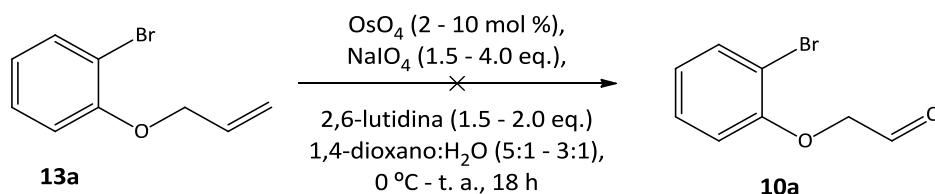
Na oxidação de Lemieux-Johnson, a di-hidroxilação da ligação dupla (C=C) ocorre através da utilização de quantidades catalíticas de OsO_4 . O NaIO_4 , utilizado em quantidades estequiométricas, desempenha duas funções: a reoxidação de Os^{VI} a Os^{VIII} e a clivagem dos glicóis a aldeídos. O mecanismo geral proposto para a reação de oxidação encontra-se no Esquema 12.4.⁸¹



Esquema 12.4: Mecanismo geral proposto para a síntese dos aldeídos aril-éteres pela oxidação de Lemieux-Johnson.¹³⁰

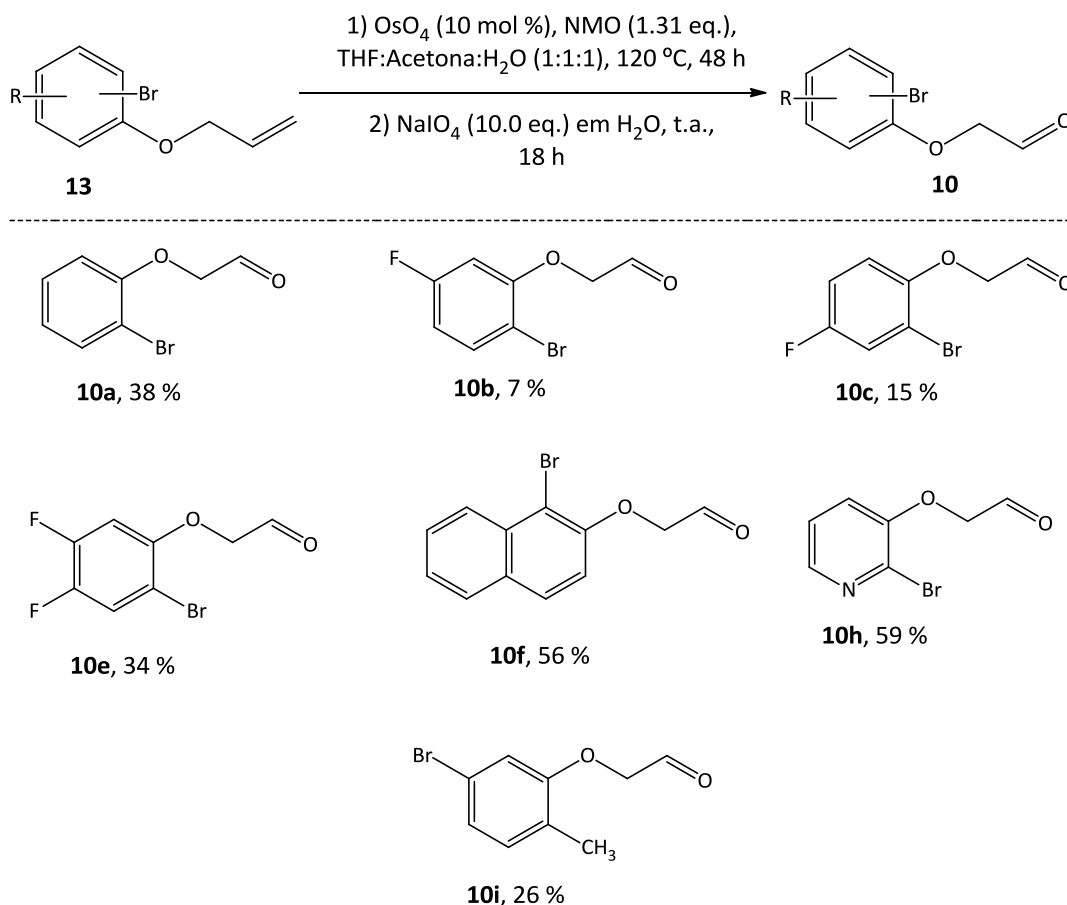
Os baixos rendimentos obtidos levaram à procura de soluções para melhorar a reação de oxidação. Segundo o grupo de Jin,¹³² a adição de uma base fraca, como por exemplo a 2,6-lutidina, poderia inibir a formação de produtos secundários e aumentar drasticamente o rendimento. Várias condições que envolviam a adição de 2,6-lutidina

foram testadas (Esquema 12.5). No entanto nenhuma das condições testadas originou o aldeído pretendido (**10a**).^{132,136-138}



Esquema 12.5: Tentativa de oxidação utilizando 2,6-lutidina.^{132,136-138}

Dado o insucesso, decidiu-se experimentar as condições de VanRheenen e co-autores,¹³³ na qual adicionaram NMO para regenerar o OsO_4 .¹³³ O tratamento de alkenos com NMO, na presença de OsO_4 em THF:Acetona: H_2O (1:1:1), seguido pela adição de NaIO_4 em H_2O , é um método muito popular em síntese orgânica.¹³¹ Utilizando este procedimento conseguiram-se obter os aldeídos aril-éteres (**10**) com rendimentos entre 7 e 59 % (Esquema 12.6).



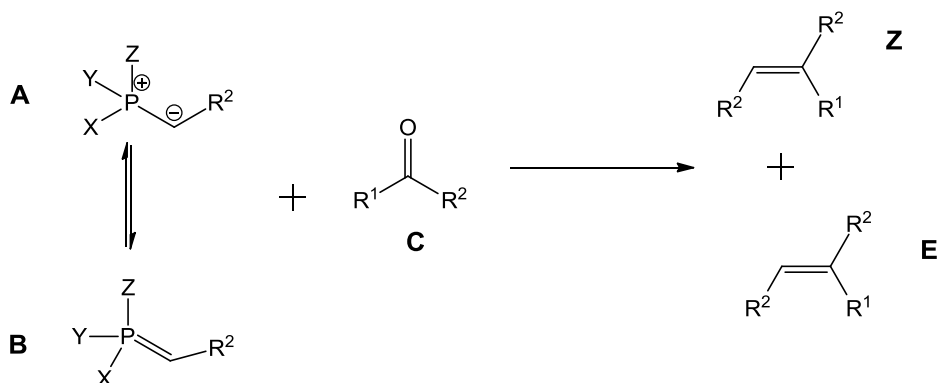
Esquema 12.6: Reação de oxidação para a síntese dos aldeídos aril-éteres (**10**), utilizando OsO_4 e NMO.¹³⁴

De uma forma geral, os baixos rendimentos obtidos devem-se à formação de produtos secundários (que não foram caracterizados) e às substituições no anel aromático. O grupo metilo (eletrodoador) em posição *para* (**13d**) (Esquema 12.2) relativamente ao oxigénio do éter pode ter sido oxidado uma vez que não se formou o aldeído correspondente, enquanto que em *meta* (**13i**) (Esquema 12.2) formou-se o aldeído correspondente (**10i**) (Esquema 12.6). No caso dos compostos (**10e**), (**10f**) e (**10h**) a presença de NMO aumentou significativamente o rendimento (Esquema 12.6), quando comparado com o primeiro método (Esquema 12.3). A adição de NMO em compostos substituídos com fluor em posição *meta* (**10b**) e *para* (**10c**) diminuiu bastante o rendimento. No caso do composto (**10g**), não foi possível testar o segundo método para a sua obtenção, pois não havia quantidade suficiente do composto (**13g**) (Esquema 12.2) disponível para esse efeito.

3.3 Síntese de enoatos e enamidas através de uma reação de Wittig

3.3.1 Uma revisão da reação de Wittig

A reação de Wittig, descoberta em 1953 por Georg Wittig e Georg Geissler,¹³⁹ está entre os métodos mais vulgares para a síntese de alcenos. Esta ocorre entre um composto carbonilo (**C**, Esquema 13) e um íleto de fósforo (**A** ou **B**, Esquema 13) para dar o alceno e óxido de fosfina correspondente como subproduto. O íleto de fósforo pode estar na sua forma iónica (**A**, Esquema 13) ou não (**B**, Esquema 13).¹⁴⁰



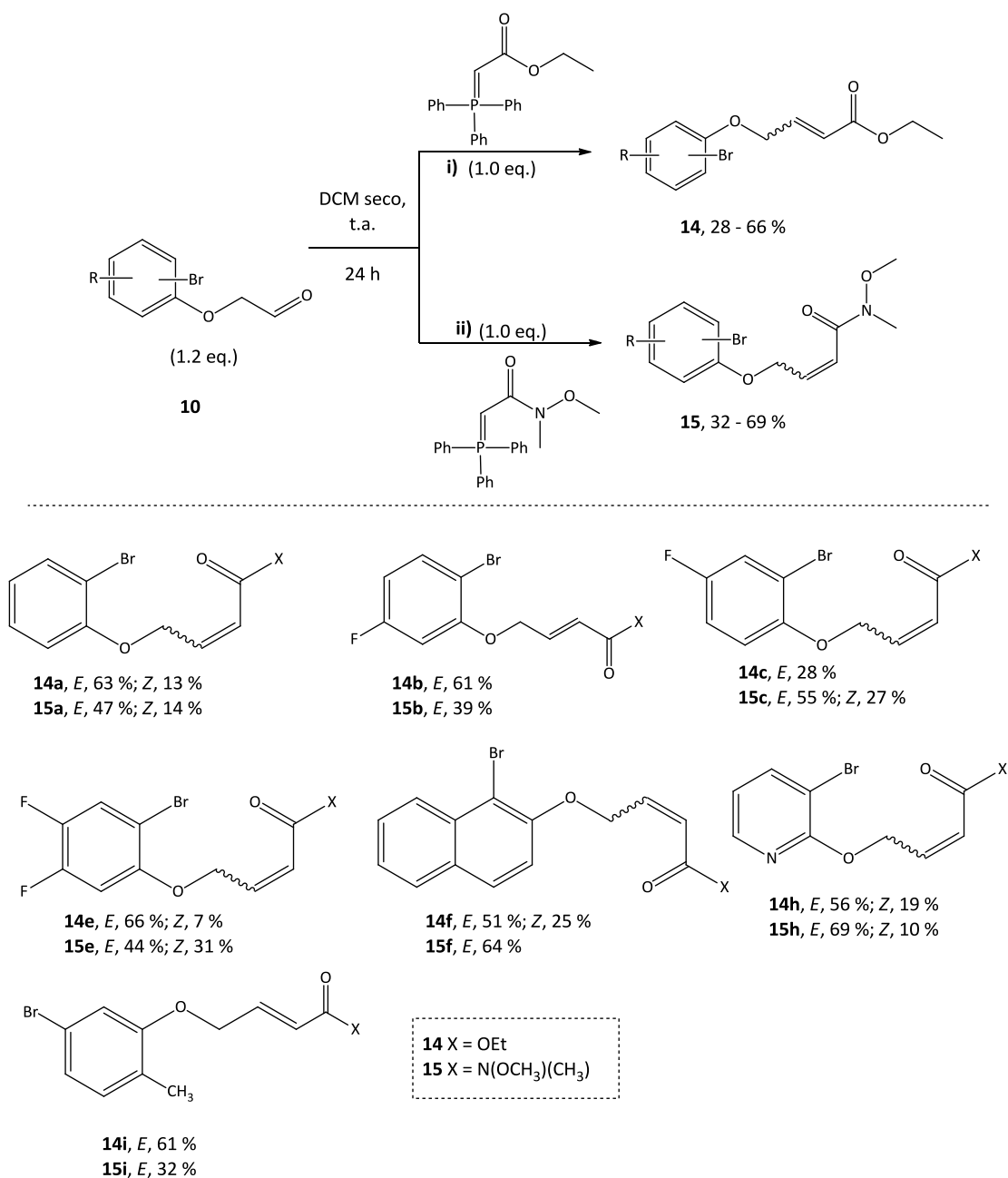
Esquema 13: A reação de Wittig, em que X, Y, Z podem ser alquilo, arilo ou alcóxilo e R² pode ser alquilo, arilo, vinilo ou um grupo eletroaceitador. No caso dos aldeídos, R¹ é um alquilo/arilo e R² é um H.¹⁴⁰

A geometria do alceno depende da reatividade do ileto, isto é, se X, Y e Z forem grupos arilo e R² um grupo eletroaceitador, o ileto de fósforo é estabilizado e não é tão reativo como quando X, Y, Z e R² são grupos alquilo. Iletos de fósforo estabilizados, como por exemplo, (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo, fornecem alcenos *E* enquanto que iletos de fósforo não estabilizados, por exemplo, etilideno trifenilfosforano, levam à formação de alcenos *Z*.¹⁴¹

Este tipo de reação apresenta várias características que ajudam a tornar a sua utilização tão universal, tais como: regioespecificidade (o alceno é formado a partir do carbono- α do ileto com o carbono do grupo carbonilo); estereosseletividade (a reação pode ser dirigida para o isómero desejado); condições reacionais suaves; iletos de fósforos disponíveis comercialmente e tolerantes a uma série de outros grupos funcionais (reação adequada para a síntese de moléculas complexas).¹⁴⁰

3.3.2 Síntese de enoatos e enamidas

A conversão dos aldeídos (**10**) (Esquemas 12.3 e 12.6) a alcenos foi realizada por meio de uma reação de Wittig, no qual se fez reagir, em DCM (com condições anidras), os aldeídos (**10**) com iletos de fósforo comerciais ((trifenilfosforanilideno)acetato de etilo) (i, Esquema 13.1) e *N*-metil-*N*-metoxi(trifenilfosforanilideno) (ii, Esquema 13.1)), adaptando as condições de Barrett e colaboradores.¹⁴² Os rendimentos obtidos tanto para os enoatos (**14**) como para as enamidas (**15**) foram moderados (Esquema 13.1).

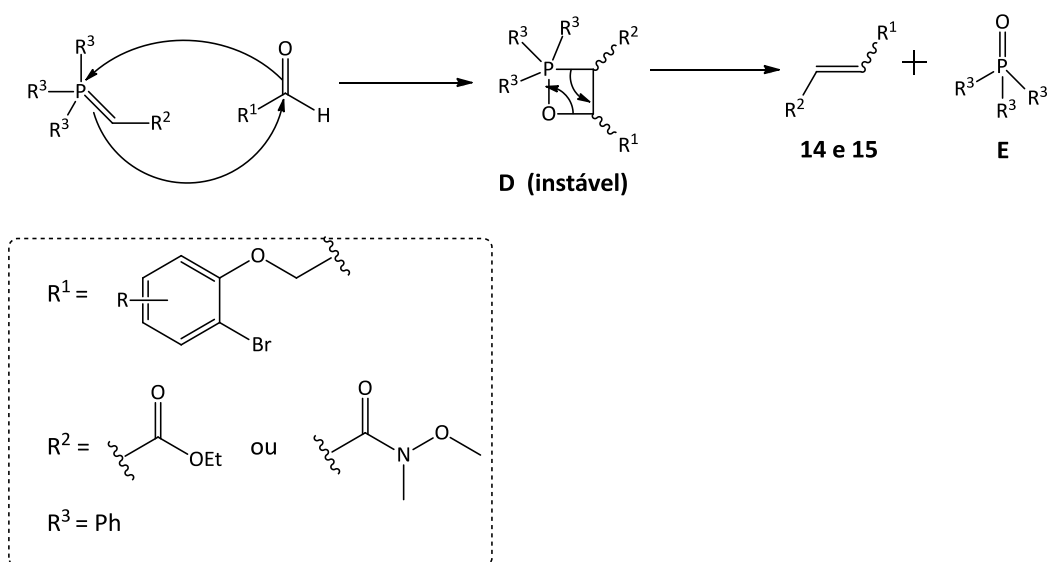


Esquema 13.1: Reação geral de Wittig para a obtenção de: i) enoatos (14); ii) enamidas (15)

Esta síntese apresentou várias vantagens que incluem reagentes relativamente baratos, fácil purificação/separação dos diastereoisómeros, estereosseletividade, sendo o produto formado predominantemente na forma do isómero *E*. Isto porque, os iletos de fósforo utilizados (i e ii, Esquema 13.1) são estabilizados favorecendo o isómero *E*. Em alguns dos casos, a reação apresentou elevada estereosseletividade de

tal modo que o diastereoisómero **Z** não se formou (compostos **(14b)**, **(14c)**, **(14i)**, **(15b)**, **(15f)** e **(15i)**).

Na literatura, existem vários mecanismos propostos para a reação de Wittig, a partir de iletos estabilizados ou não estabilizados.¹⁴⁰ O mecanismo proposto para esta reação (Esquema 13.2) baseia-se no mecanismo proposto por Vedejs e Marth¹⁴³ em 1988. Estes autores foram os primeiros a propor a cicloadição direta irreversível entre o ileto e o aldeído para dar o oxafosfatano (**D**, Esquema 13.2), seguido pela ciclorreversão estereoespecífica de **D** para obter os alcenos **(14)** e **(15)** e o óxido de trifenilfosfina (**E**, Esquema 13.2). Este último é a força motriz para esta reação, devido à formação da ligação P=O (ligação muito forte).¹⁴³



Esquema 13.2: Mecanismo proposto para a reação de Wittig, baseado no mecanismo de Vedejs.¹⁴³

Esta metodologia é nova para a síntese de enoatos **(14)** (Esquema 13.1) e enamidas **(15)** (Esquema 13.1).^{144,145} Para a síntese das enamidas **(15)** não existe qualquer publicação, sendo estes compostos novos.

É de realçar que estas enamidas possuem uma estrutura muito importante em química orgânica, pois são do tipo amida de Weinreb (Figura 6).¹⁴⁶

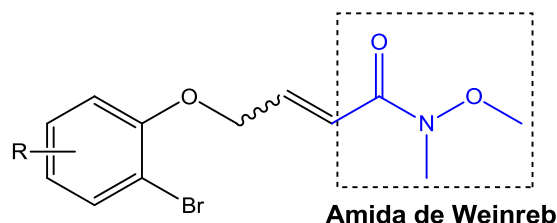


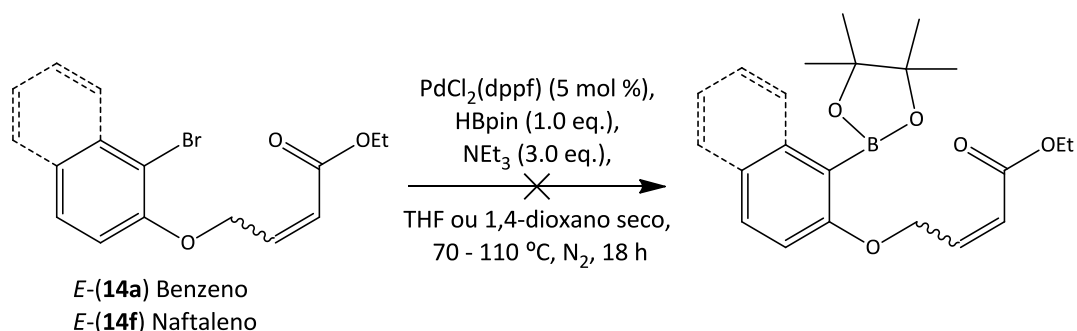
Figura 6: Estrutura geral das enamidas obtidas (amida de Weinreb).

As amidas de Weinreb¹⁴⁶ são intermediários importantes na síntese de outros compostos orgânicos e na preparação de fármacos, uma vez que apresentam elevada estabilidade do grupo funcional e são facilmente preparadas.¹⁴⁷ Por outro lado, as amidas de Weinreb são bons reagentes para formar cetonas através de reações de Grignard, são ativadas e reagem bem com reagentes de Grignard e hidretos metálicos. Assim, as moléculas sintetizadas (**15**) são facilmente derivatizadas em outras funções.¹⁴⁸

3.4 Tentativa de borilação

Como mencionado anteriormente (secção 2.3.1), químicos sintéticos têm desenvolvido métodos convenientes para aceder a moléculas sinteticamente úteis contendo grupos boro.⁹²

Os compostos *E*-(**14a**) e *E*-(**14f**) foram submetidos a reações de borilação, catalisadas por paládio (Esquema 14), baseadas nas descritas pelo grupo de Masuda,⁹⁶ na qual se variou o solvente aprótico entre THF e 1,4-dioxano.



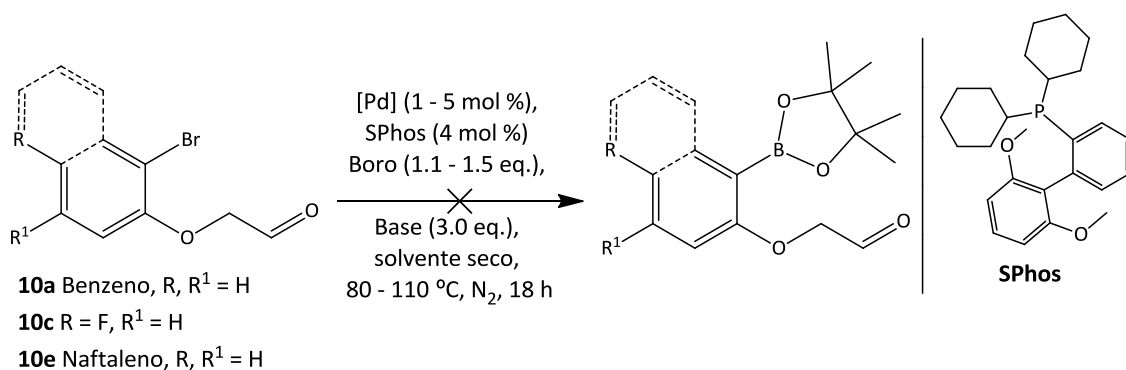
Esquema 14: Tentativa de borilação de *E*-(**14a**) e *E*-(**14f**) baseada nas condições do grupo de Masuda.⁹⁶

Inicialmente utilizou-se como solvente o THF (a uma temperatura de 70 °C), pois este é moderadamente polar e permite que uma vasta gama de compostos químicos polares ou apolares se dissolvam.¹⁴⁹ Contudo utilizando este solvente não se conseguiu

obter o produto borilado. Assim, decidiu-se conduzir a reação a uma temperatura mais elevada (110 °C), variando-se o solvente para 1,4-dioxano.¹⁵⁰ Mesmo assim não se obteve o produto pretendido.

Para descartar a hipótese que o problema poderia ser a presença do enoato, testaram-se algumas condições de borilação nos aldeídos aril-éteres (**10a**), (**10c**) e (**10e**) (Tabela 5).

Tabela 5. Tentativa de borilação dos aldeídos aril-éteres.



Entrada	Substrato	[Pd] (mol %)	Ligando (mol %)	Boro (eq.)	Base (eq.)	Solvente seco	T (°C)
1	10a	PdCl ₂ (dppf) (3)	-	B ₂ Pin ₂ (1.1)	KOAc (3.0)	DMSO	80
2	10b	PdCl ₂ (dppf) (3)	-	B ₂ Pin ₂ (1.1)	KOAc (3.0)	DMSO	80
3	10c	PdCl ₂ (dppf) (3)	-	B ₂ Pin ₂ (1.1)	KOAc (3.0)	DMSO	80
4	10a	PdCl ₂ (dppf) (5)	-	C ₁₀ H ₂ B ₂ O ₄ ^a (1.2)	KOAc (3.0)	1,4-Dioxano	80
5	10b	PdCl ₂ (dppf) (5)	-	C ₁₀ H ₂ B ₂ O ₄ ^a (1.2)	KOAc (3.0)	1,4-Dioxano	80
6	10c	PdCl ₂ (dppf) (5)	-	C ₁₀ H ₂ B ₂ O ₄ ^a (1.2)	KOAc (3.0)	1,4-Dioxano	80
7	10a	PdCl ₂ (MeCN) (1)	SPhos (4)	HBpin (1.5)	NEt ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	110
8	10b	PdCl ₂ (MeCN) (1)	SPhos (4)	HBpin (1.5)	NEt ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	110
9	10c	PdCl ₂ (MeCN) (1)	SPhos (4)	HBpin (1.5)	NEt ₃ (3.0)	1,4-Dioxano	110

^a Bis(neopentilglicolato)diboro

Inicialmente testaram-se as condições descritas por Miyaura e colaboradores,⁹³ utilizando B_2pin_2 , na presença de $PdCl_2(dppf)$ e KOAc, em DMSO, a 80 °C, durante 18 h (entrada 1 a 3, Tabela 5). Infelizmente, não foi possível obter o produto desejado. De seguida, alterou-se a fonte de boro para bis(neopentilglicolato)diboro e o solvente para 1,4-dioxano (entrada 4 a 6, Tabela 5).¹⁵¹ Mas, mais uma vez não se obteve o produto pretendido. Buchwald e co-autores,⁸⁷ referiram que $PdCl_2(MeCN)_2$ e SPhos seria um bom sistema catalítico para a transformação de brometos de arilo em ésteres boronatos, utilizando HBpin como fonte de boro. Segundo os autores,⁸⁷ este método emprega menores quantidades de paládio e é aplicável a substratos estereoquimicamente impedidos. Deste modo, testaram-se estas condições, porém sem sucesso (entrada 7 a 9, Tabela 5).

Infelizmente, estes métodos são incompatíveis com os grupos funcionais presentes nos compostos (**10a**), (**10c**) e (**10e**).

Tal como na tentativa de borilação das cetonas (secção 2.3.2), existem algumas razões aceitáveis que podem estar a impedir ou a retardar a reação de borilação também em aldeídos. Inicialmente, a presença do oxigénio do éter pode desativar a ligação carbono-halogéneo ou até mesmo a ligação carbono-paládio formada. Por outro lado, pode ocorrer impedimento estereoquímico por parte do substrato.

3.5 Reação de Mizoroki-Heck intramolecular

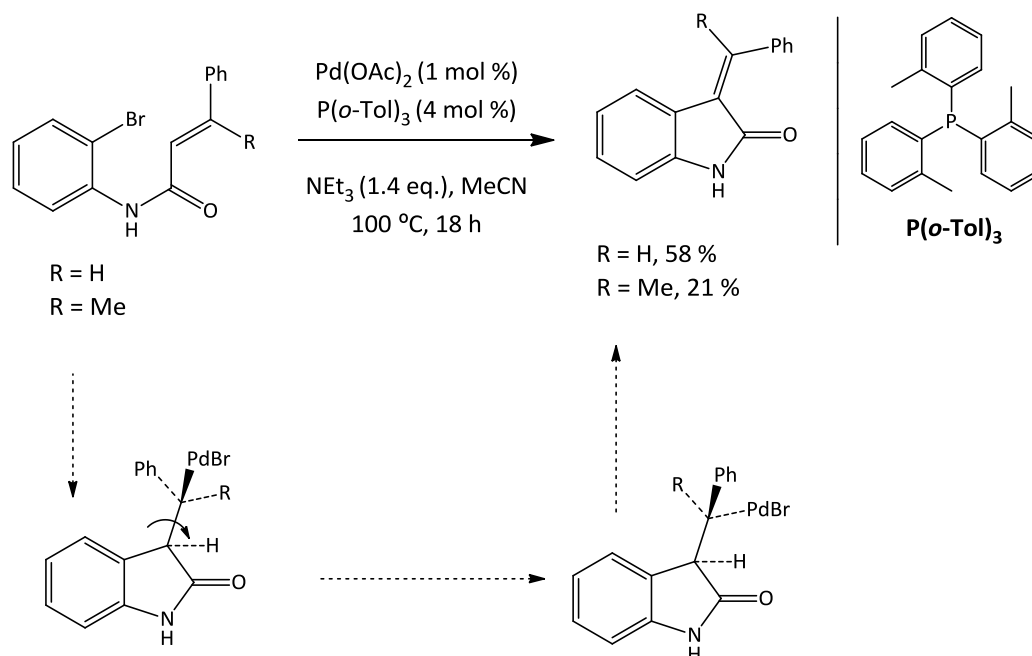
3.5.1 Abordagem mais detalhada

Os heterocíclicos são uma classe de compostos de grande importância em síntese orgânica, uma vez que fazem parte de inúmeros produtos com propriedades interessantes, nomeadamente no setor farmacêutico. Como consequência, a sua preparação tem manifestado um grande interesse sintético. Entre as reações que levam à formação de anéis catalisadas por metais de transição, a reação de Mizoroki-Heck^{36,38} é a mais famosa.¹⁵²

A reação de Mizoroki-Heck intramolecular apesar de ser conhecida desde 1977, na qual foi usada pela primeira vez para a síntese de heterocíclicos,⁴⁷ só começou a ser adequadamente explorada em meados dos anos oitenta.⁴⁶ Desde então, houve um

grande interesse por reações de ciclizações intramoleculares. Um dos principais contributos foi o desenvolvimento de versões assimétricas por Overman e colaboradores¹⁵³ (formação de heterocíclicos) e Shibasaki e colaboradores¹⁵⁴ (sistemas carbocíclicos).

A versão intramolecular muitas vezes prossegue com elevada regio- e estereosseletividade, dependendo principalmente do tamanho do anel formado, bem como das condições reacionais utilizadas. Geralmente a estereosseletividade não é uma grande preocupação na medida em que existem restrições geométricas evidentes, ou seja, quando o fecho do anel ocorre de modo *endo*, a ligação dupla formada tem estereoquímica *Z* em quase todos os casos (um exemplo concreto é a reação dos grupos de Mori⁴⁸ e de Heck⁴⁹ descrita no Esquema 5.1 da secção 1.3.2 da introdução geral). No Esquema 15, encontra-se o mecanismo simplificado da *endo*-ciclização dos grupos de Mori⁴⁸ e de Heck⁴⁹ para formação do composto cíclico com estereoquímica *Z*. Por outro lado, se a reação resulta numa ciclização do tipo *exo*, a estereoquímica da ligação dupla formada é difícil de controlar.¹⁵²

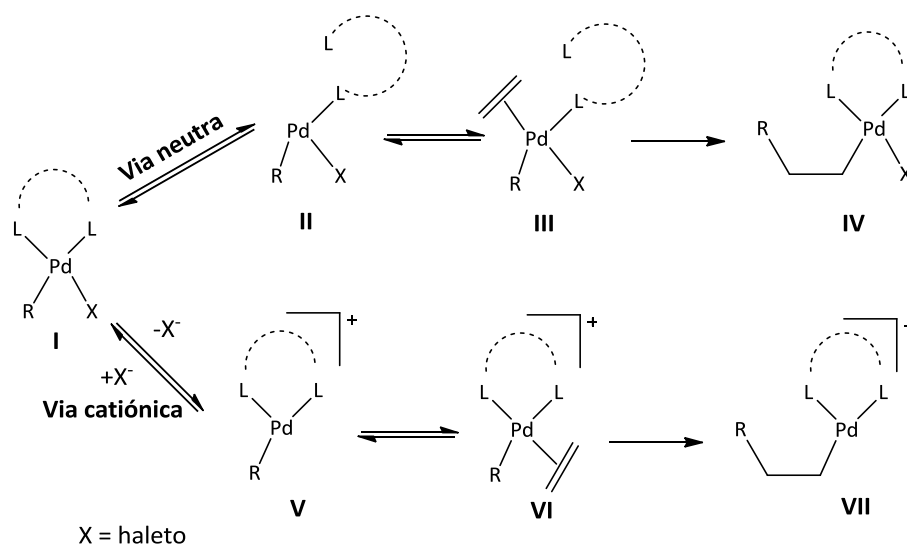


Esquema 15: Exemplo de uma *endo*-ciclização formado um composto com estereoquímica *Z*.⁴⁶

A fim de compreender a regioseletividade algumas considerações mecanísticas são inevitáveis. Pensa-se que a inserção migratória (Esquema 3.1, secção 1.2.2 da

introdução geral) é irreversível, e como tal, a regioselectividade é ditada por este passo.

Cabri e co-autores,¹⁵⁵ propuseram duas vias reacionais para a inserção-coordenação do alceno (Esquema 15.1). A via neutra (Esquema 15.1) refere que a associação da olefina ao intermediário I pode prosseguir através da dissociação de um ligando neutro, gerando o complexo II. Esta via normalmente envolve haletos como I, Br e Cl na presença de uma fosfina como ligando. Em contraste, a via catiónica (Esquema 15.1) envolve a dissociação de um ligando aniónico (contra-íão) para formar o complexo catiónico V. O uso de triflatos ou por exemplo sais de Ag e Tl são eficientes neste processo.^{152,155}



Esquema 15.1: Processo de inserção-coordenação do alceno.¹⁵⁵

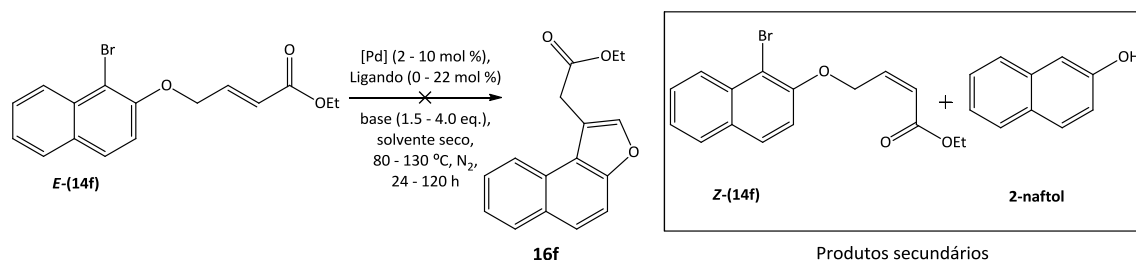
A regioselectividade é menos problemática em reações intramoleculares de substratos que contêm um substituinte alceno adjacente a uma posição não substituída do anel aromático.¹⁵² Esta parece ser em grande parte determinada pelo tamanho do anel a ser formado, sendo os anéis de 5 ou 6 membros particularmente preferidos.¹⁵² Não existem metodologias gerais para mudar a regioselectividade em reações intramoleculares. Embora existam alguns métodos na literatura^{156,157} que sondam esta ideia, porém os exemplos descritos envolvem substratos muito específicos, não sendo muito úteis para aplicações sintéticas gerais.

3.5.2 Tentativa de ciclização dos enoatos e enamidas por meio de uma reação de Mizoroki-Heck intramolecular

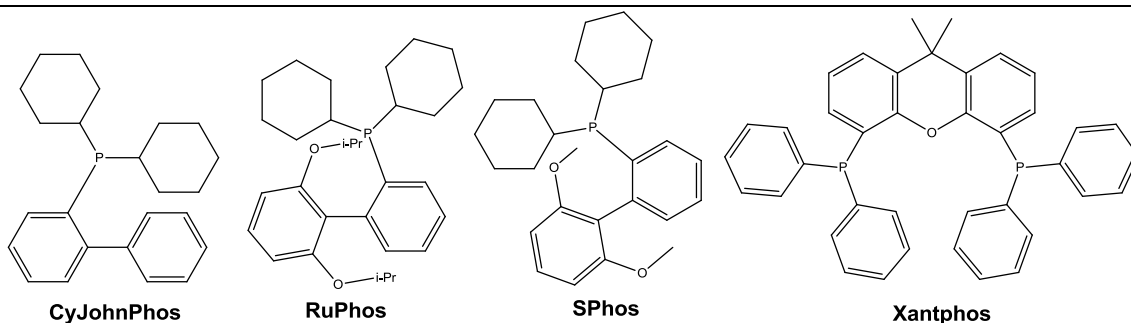
A reação de Mizoroki-Heck^{36,38} geralmente é realizada a temperaturas elevadas, na presença de uma base (aminas ou sais inorgânicos) e de um catalisador organometálico (normalmente paládio).

Para a reação de Mizoroki-Heck intramolecular ser eficaz, os substratos devem conter um halogéneo capaz de sofrer a adição oxidativa por parte do catalisador de Pd⁰ e devem também conter uma cadeia carbonada contendo um heteroátomo ligado a um alceno.¹⁵⁴ O composto (*E*)-etil 4-((1-bromonaftalen-2-il)oxi)but-2-enoato *E*-(**14e**) (Tabela 6) preenche este requisito e como tal, foi sujeito a uma série de condições reacionais na tentativa da obtenção do seu derivado cíclico.

Tabela 6: Tentativa de ciclização do composto *E*-(14f) no benzofurano (16f) utilizando como catalisador uma fonte de paládio.



Entrada	Catalisador (mol %)	Ligando (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente (seco)	T (°C)/ t.r. (h)	Produto obtido (η %)
1	PdCl ₂ (dppf) (10)	-	K ₂ CO ₃ (2.5)	-	DMF	100/48	2-naftol (60)
2	Pd(OAc) ₂ (5)	(<i>R</i>)-BINAP (6)	DIPEA (3.0)	PhCO ₂ H (1.0)	C ₂ H ₆ O ₂	100/24	-
3	Pd(OAc) ₂ (6)	PPh ₃ (12)	K ₂ CO ₃ (4.0)	-	THF	80/48	Z-(14f) (87)
4	Pd(OAc) ₂ (6)	PPh ₃ (12)	K ₂ CO ₃ (4.0)	-	MeCN	130/48	-
5	Pd(OAc) ₂ (6)	PPh ₃ (12)	DIPEA (4.0)	-	CHCl ₃	80/48	Z-(14f) (90)
6	Pd(OAc) ₂ (2)	PPh ₃ (4)	TMEDA (2.0)	-	DMF	130/96	Z-(14f) (81)
7	Pd(OAc) ₂ (3)	-	NEt ₃ (1.5)	-	DMF	130/96	Z-(14f) (89)
8	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	PPh ₃ (22)	NEt ₃ (2.0)	-	MeCN:H ₂ O (10:1)	80/24	2-naftol (60)
9	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	CyJohnPhos (22)	NEt ₃ (2.0)	-	MeCN:H ₂ O (10:1)	80/24	-
10	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	RuPhos (22)	NEt ₃ (2.0)	-	MeCN:H ₂ O (10:1)	80/24	-
11	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	SPhos (22)	NEt ₃ (2.0)	-	MeCN:H ₂ O (10:1)	80/24	2-naftol (80)
12	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	XantPhos (22)	NEt ₃ (2.0)	-	MeCN:H ₂ O (10:1)	80/24	2-naftol (76)



As condições iniciais utilizadas foram $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 e DMF a $100\text{ }^\circ\text{C}$, durante 48 h (entrada 1, Tabela 6).¹⁵⁸ Infelizmente, não se conseguiu obter o composto pretendido. No entanto, com estas condições o composto *E*-(**14f**) sofreu uma clivagem no oxigénio do éter e saída do haleto originando o 2-naftol (entrada 1, Tabela 6), provavelmente devido à temperatura elevada.

De seguida, várias metodologias foram testadas, utilizando sempre a mesma fonte de paládio, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Começou-se por experimentar o procedimento proposto pelo grupo de Zhou,⁵³ mencionado na secção 1.3.2 da introdução geral. Decidiu-se experimentar somente uma das condições reacionais de forma a verificar se era possível obter o produto pretendido (entrada 2, Tabela 6).

Mais uma vez, não foi possível obter o composto ciclizado. Neste caso, por análise do espectro de ^1H RMN, verificou-se uma degradação do reagente de partida (produto não identificado). A partir daqui, optou-se por utilizar ligandos aquirais. Inicialmente testou-se a PPh_3 , K_2CO_3 , em THF ($80\text{ }^\circ\text{C}$) ou MeCN ($130\text{ }^\circ\text{C}$), sob agitação durante 48 horas (entrada 3 e 4, respetivamente, Tabela 6).^{159,160} Novamente estas condições não foram eficazes para ciclizar o composto *E*-(**14f**). Contudo, utilizando como solvente THF, ocorreu uma reação de isomerização (entrada 3, Tabela 6).

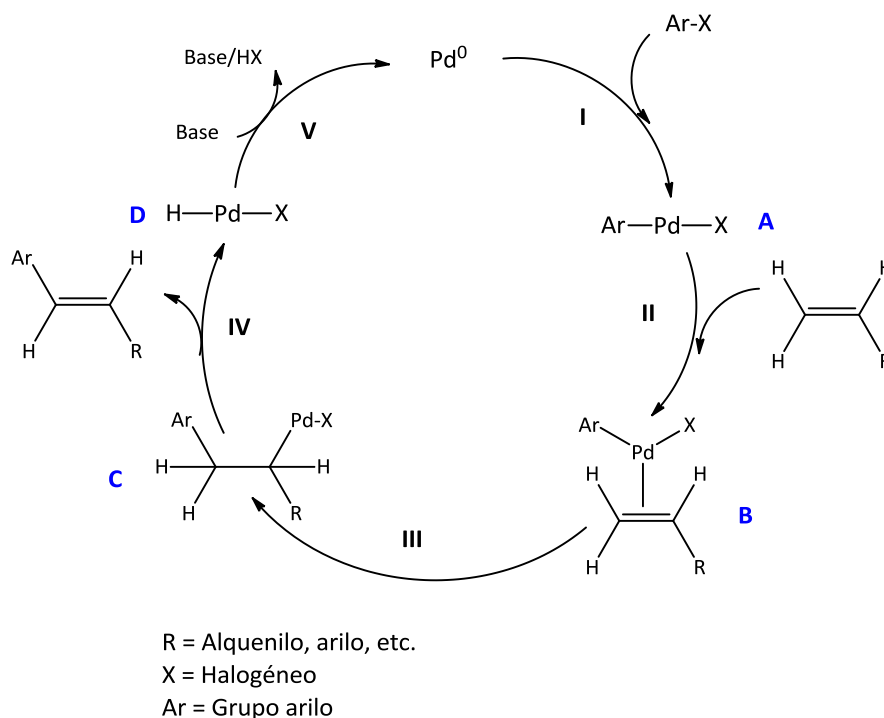
De seguida, decidiu-se experimentar como base uma amina. Testou-se separadamente, DIPEA em CHCl_3 e TMEDA em DMF (entrada 5 e 6, respetivamente Tabela 6). Em ambos os casos ocorreu isomerização para dar *Z*-(**14f**).⁴⁷

Por fim, testou-se uma metodologia na qual não utilizam uma fosfina como ligando, apenas uma amina como base (NEt_3) em DMF (entrada 7, Tabela 6).¹⁶¹ Infelizmente estas condições também não proporcionaram o produto desejado, todavia voltou a ocorrer isomerização do composto *E*-(**14f**).

Na reação de Mizoroki-Heck é usualmente utilizada uma variedade de pré-catalisadores de paládio, que incluem, para além do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Desta forma, mudou-se a fonte de paládio para $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e testou-se uma gama de fosfinas (monodentadas e bidentadas, entradas 8 a 12, Tabela 6), na presença de NEt_3 , utilizando uma mistura de MeCN: H_2O (10:1) como solvente (entradas 8 a 12, Tabela 6).⁵² Observou-se que estas condições não são favoráveis à formação do produto

desejado, ocorrendo na maioria dos casos clivagem no oxigénio do éter e saída do haleto originando o 2-naftol (entrada 8, 11 e 12, Tabela 6). Esta clivagem possivelmente está relacionada com o efeito *peri*. Podendo haver repulsão entre o hidrogénio na posição *peri*, com o bromo e interação estereoquímica com o grupo éter. Provavelmente para libertar esta tensão, ocorreu clivagem na ligação C-O.

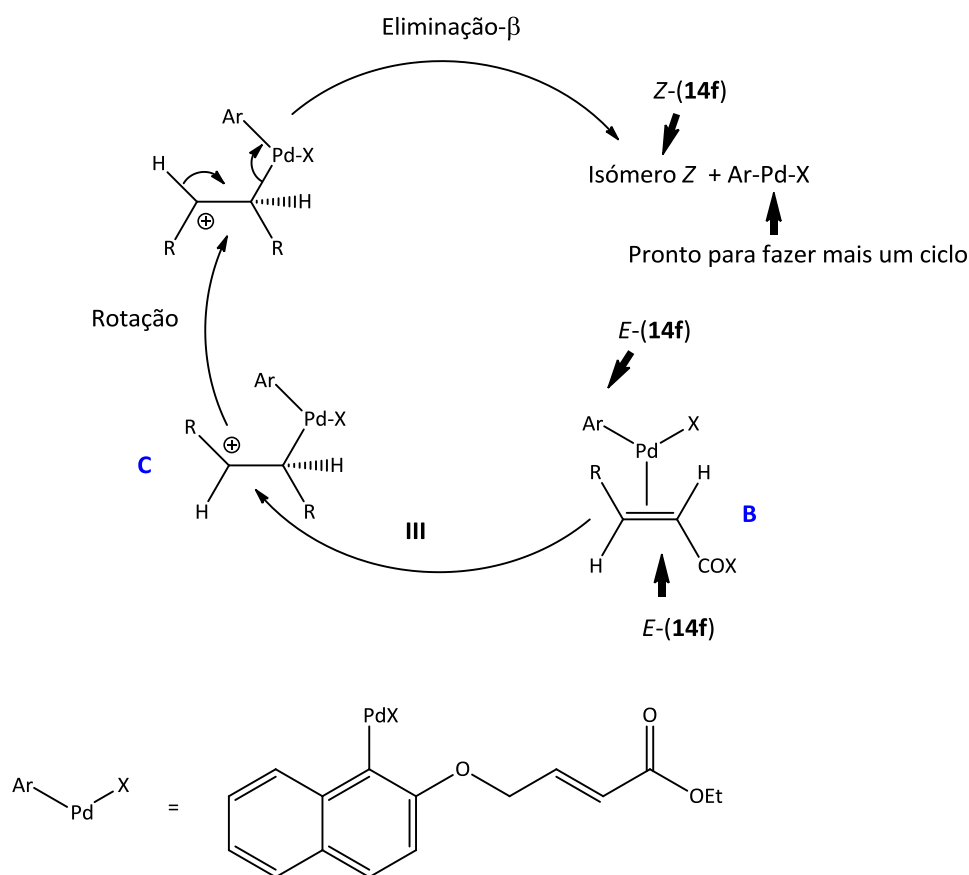
A fim de tentar compreender o porquê de não ocorrer formação de heterocíclicos por meio da reação de Mizoroki-Heck no substrato *E*-(**14f**), alguns aspetos mecanísticos com relevância específica para a formação de heterocíclicos foram revistos. Acredita-se que o mecanismo geralmente aceite para esta reação envolva cinco grandes etapas (Esquema 15.2): I) adição oxidativa de um (pseudo)haleto de arilo ou de alquenilo ao Pd⁰ para formar um complexo σ -aril ou σ -alquilpaládio(II) (**A**, Esquema 15.2); II) formação de um complexo π -paládio(II) com um alceno (**B**, Esquema 15.2); III) inserção-*sin* da ligação σ -aril ou σ -alquilpaládio(II) para a ligação dupla (C=C), para dar o complexo σ -(β -aril) ou σ -(β -alquil)alquilpaládio(II) (**C**, Esquema 15.2); IV) com um H- β disponível ocorre eliminação- β do tipo *sin* do hidreto de Pd^{II} do (pseudo)haleto (HPdX), após a rotação da ligação interna C-C (**D**, Esquema 15.2); V) eliminação β -hidreto de HX do HPdX, assistida por uma base, para regenerar o Pd⁰ e para iniciar outro ciclo catalítico.^{152,162}



Esquema 15.2: Mecanismo simplificado e proposto da reação de Mizoroki-Heck.¹⁵²

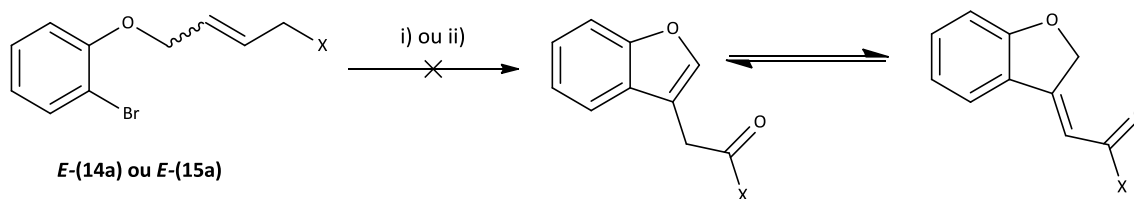
Seguindo o mecanismo descrito (passo I a V), a reação de Mizoroki-Heck é constituída por uma inserção-*sin* das espécies σ -aril ou σ -alquênipaládio ao alceno, seguido por uma eliminação-*sin* do hidreto para reestabelecer uma ligação dupla.¹⁵² O controlo da regioselectividade em relação à posição da ligação C=C formada durante a reação é ligeiramente complexo. Tal deve-se à falta de átomos de H- β com conformação disponível no intermediário cíclico para sofrer uma eliminação-*sin* com o paládio e, também à facilidade em que ocorrem reações de isomerização.

Ao utilizar como substrato o composto *E*-(**14f**) ocorreu com frequência uma reação de isomerização para dar o composto *Z*-(**14f**). Tendo em conta o mecanismo descrito no Esquema 15.2, a adição do Pd na dupla (Esquema 15.3) forma um intermediário como o **C** (Esquema 15.3), que sofre uma rotação à volta da ligação simples com posterior eliminação- β para dar o isómero *Z*-(**14f**) (Esquema 15.3). Esta complexação provavelmente não é intramolecular mas sim intermolecular. Sendo isto uma prova de que há interação do catalisador com o substrato, porém a ciclização não acontece.



Esquema 15.3: Explicação esquemática para a ocorrência de isomerização do composto *E*-(14f).

De forma a verificar se a presença do anel naftaleno no composto *E*-(14f) pode influenciar de alguma forma a reatividade da reação, decidiram-se testar duas condições reacionais no composto que não possui substituições no anel aromático *E*-(14a) (Esquema 15.4): uma em que houve clivagem no oxigénio do éter (entrada 1, Tabela 6) e outra em que ocorreu isomerização (entrada 3, Tabela 6). Estas duas condições também foram testadas utilizando uma enamida *E*-(15a) como substrato (Esquema 15.4).



14a X = OEt ou 15a X = N(OCH₃)(CH₃)

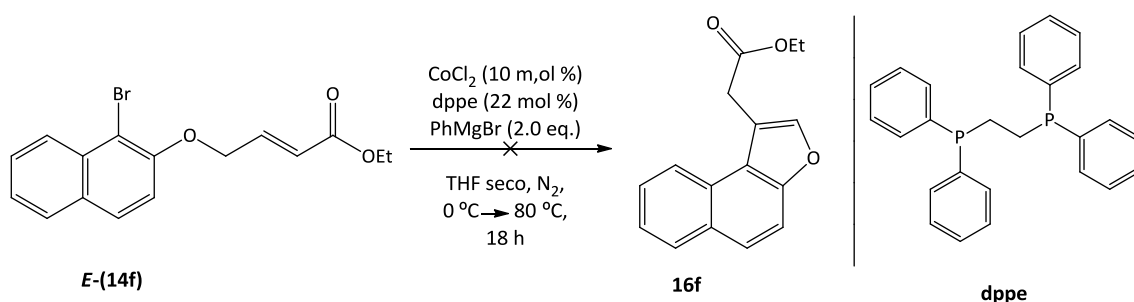
i) PdCl₂(dppf) (10 mol %), K₂CO₃ (2.5 eq.), DMF seco, N₂, 100 °C

ii) Pd(OAc)₂ (6 mol %), PPh₃ (12 mol %), K₂CO₃ (4.0 eq.), THF seco, N₂, 80 °C, 120 h

Esquema 15.4: Tentativa de ciclização do composto *E*-(14a) e *E*-(15a).

Ao mudar o substrato para *E*-(14a) e *E*-(15a) não ocorreu clivagem (comparar entrada 1, Tabela 6 com o Esquema 15.4), nem isomerização (comparar entrada 3, Tabela 6 com o Esquema 15.4). Analisando o espectro de ¹H RMN observou-se degradação dos substratos para *E*-(14a) e *E*-(15a), formando um produto não identificado.

Uma vez que não foi possível realizar a reação de Mizoroki-Heck intramolecular utilizando uma fonte de paládio como catalisador desta reação, decidiram-se testar duas condições descritas na literatura^{163,164} completamente diferentes. A primeira consistiu na utilização de CoCl₂ como catalisador, na presença de um reagente de Grignard (Esquema 15.5).¹⁶³

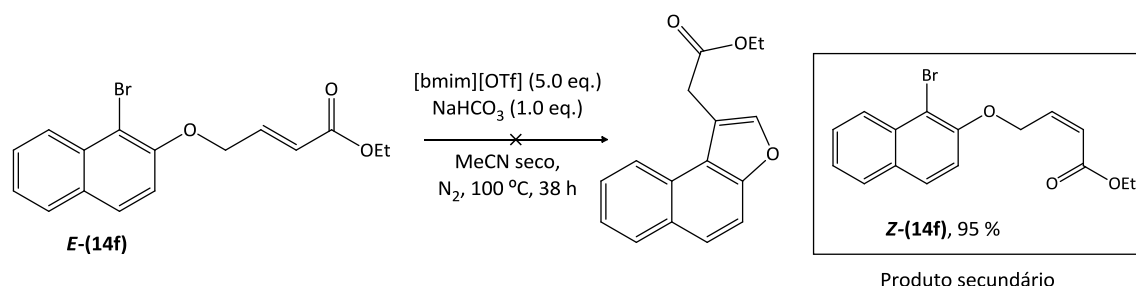


Esquema 15.5: Tentativa de ciclização de *E*-(14f) usando CoCl₂ como catalisador.¹⁶³

Infelizmente, utilizando estas condições o substrato *E*-(14f) não reagiu, verificando-se o mesmo no espectro de ¹H RMN.

O segundo método baseia-se num método mais verde, pois emprega a utilização de um líquido iónico como solvente (Esquema 15.6). Durante a última década os líquidos iónicos demonstraram elevada regioseletividade e apresentaram

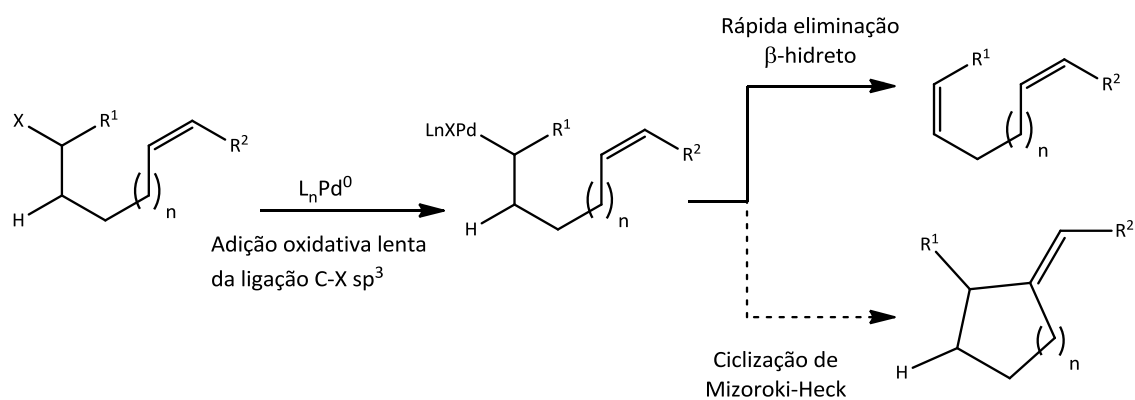
um enorme potencial como solvente em muitas reações orgânicas, incluindo as reações de adição nucleófila intramolecular.¹⁶⁴ Assim, optou-se por testar uma metodologia que envolvia o líquido iónico [bmim][OTf] (Esquema 15.6).



Esquema 15.6: Tentativa de ciclização usando um método mais verde.¹⁶⁴

Mais uma vez, não se obteve o produto desejado, todavia com estas condições ocorreu isomerização para dar o produto **Z-(14f)** com um rendimento de 95 %. Os líquidos iónicos exibem uma miscibilidade ilimitada com vários substratos polares e apolares orgânicos, bem como solventes orgânicos e inorgânicos.¹⁵²

Na reação de Mizoroki-Heck, além dos problemas mencionados ao longo desta discussão, existem ainda outros problemas: um deles consiste na presença de H-β no substrato devidamente posicionado, podendo ocorrer competição entre o H-β do substrato **E-(14f)** e a eliminação-β para formar o alceno;¹⁵² outro está associado à relutância geral dos halogenetos de alquilo com hibridação sp³ no processo de adição oxidativa com metais de transição de baixa valência (como é o caso do paládio) e o outro está associado com a pré-disposição das espécies alquil-paládio para se submeter à eliminação β-hidreto, resultando na desidro-halogenação geral (Esquema 15.7).¹⁶⁵



Esquema 15.7: Alguns problemas no desenvolvimento da reação intramolecular de Mizoroki-Heck.¹⁶⁵

4. Conclusão e **perspetivas futuras**

Para a síntese de di-hidrobenzofuranóis, várias estratégias foram realizadas com sucesso, incluindo a formação dos alcoóis aril-éteres (**2**) baseada nas condições de Kazemi e colaboradores e a oxidação de álcoois secundários com CCP para obter as respetivas cetonas (**3**). Estas duas metodologias utilizadas para a síntese de álcoois e cetonas aril-éteres são novas para estas famílias de compostos.

Várias metodologias de borilação utilizando diferentes condições foram estudadas, mas nenhuma forneceu o produto borilado desejado. Existem vários fatores plausíveis que podem explicar estes resultados nomeadamente o impedimento estérico dos substratos, o efeito que o oxigénio do éter exerce sobre a ligação carbono-halogéneo ou na nova ligação carbono-metal de transição e a presença do grupo carbonilo da cetona.

Em relação às reações de ciclização das cetonas aril-éteres (**3**) várias condições foram testadas, usando diferentes catalisadores de Pd, Rh e Ru, ligandos (fosfinas monodentadas ou bidentadas e piridinas), bases, temperaturas e solventes. Nenhuma das condições utilizadas levou à formação do álcool terciário cíclico (**6a**), o que pode estar relacionado com a sensibilidade de alguns grupos funcionais do substrato, como o oxigénio do éter que pode ter efeito sobre a reação. A maioria das condições utilizadas levaram à degradação do substrato, porém outras reduziram o grupo carbonilo da cetona ao álcool secundário correspondente e as restantes condições levaram apenas à recuperação o substrato.

Possivelmente, a presença de grupos de eletroaceitadores ou a presença de anéis aromáticos fundidos poderiam influenciar a reação levando ao seu sucesso, pois estes substituintes poderiam retirar densidade eletrónica a partir do carbono do carbonilo, facilitando a complexação do mesmo com o catalisador, acelerando a reação. No entanto, verificou-se que mesmo utilizando substratos substituídos não se formou o produto desejado.

Para a síntese de benzofuranos, é importante a obtenção de aldeídos como intermediários para o processo de ciclização. Assim, testaram-se vários métodos clássicos de oxidação (TPAP, aerobia, DMC, Swern, CCP) a partir dos alcoóis aril-éter (**7**), (**8**) e (**9**). Dois deles foram eficazes na oxidação dos álcoois (**8**) e (**9**), contudo

nenhum destes métodos oxidou o álcool aril-éter (**7**) no seu respetivo aldeído. Alternativamente realizou-se uma oxidação de Lemieux-Johnson a partir dos alcenos (**13**), formando os respetivos aldeídos (**10**). Os aldeídos foram sujeitos a uma reação de Wittig obtendo-se com sucesso enoatos (**14**) e enamidas (**15**).

Métodos de borilação (para os aldeídos e enoatos) utilizando diferentes condições foram estudados, mas nenhum forneceu o produto borilado pretendido.

Em relação à ciclização de enoatos (**14**) e enamidas (**15**) por meio de uma reação de Mizoroki-Heck intramolecular, várias condições foram testadas, usando diferentes fontes de Pd, ligandos (fosfinas monodentadas e bidentadas), bases (orgânicas ou inorgânicas), temperaturas e solventes. Também se testaram métodos utilizando Co e um líquido iónico. As diferentes condições usadas não levaram à formação de benzofuranos (**16**). Além das condições que levaram à degradação do substrato inicial, muitas condições (no caso dos enoatos) levaram à formação do isómero (*Z*) e outras à clivagem no éter formando o 2-naftol.

A isomerização provavelmente está associada à dificuldade em controlar a regioseletividade da posição da ligação C=C formada durante a reação. A presença do naftaleno *E*-(**14f**) possivelmente também influenciou a reação devido ao efeito *peri*, pois sem substituição do anel aromático, os compostos *E*-(**14a**) e *E*-(**15a**) degradaram-se. A clivagem possivelmente deve-se ao efeito que o oxigénio do éter tem na repulsão entre o hidrogénio na posição *peri* com o bromo.

Dadas as circunstâncias, não se conseguiu alcançar o objetivo do trabalho que consistia na síntese de uma família de compostos contendo os esqueletos di-hidrobenzofuranol e benzofuranol. Caso fosse possível sintetizar estas famílias, os objetivos subsequentes consistiam no uso de catalisadores quirais de forma a obter reações enantiosseletivas e determinar os excessos enantioméricos por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), bem como avaliar as atividades biológicas.

Com base nestes estudos seria importante futuramente, substituir o éter por outro grupo funcional, nomeadamente uma amina, um enxofre ou amida terciária para comprovar a influência do oxigénio do éter nas ciclizações.

5. Parte experimental

5.1 Considerações gerais

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos a partir da Sigma-Aldrich, Fluka, Acros ou Alfa Aesar e foram utilizados conforme recebidos. A maioria dos solventes utilizados foram previamente secos sob atmosfera inerte, de acordo com os procedimentos descritos na literatura.¹⁶⁶

As reações foram monitorizadas por CCF empregando placas de alumínio revestidas com Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), com 0.2 mm de espessura. As placas de CCF foram eluídas com os eluentes apropriados e reveladas numa câmara com radiação ultravioleta (254 e 366 nm), e/ou reveladas com uma solução de ácido fosfomolibdico em etanol ou com o reagente 2,4-dinitrofenilhidrazina seguidas de aquecimento com pistola de ar quente.

Para a purificação dos compostos utilizou-se a cromatografia em coluna em sílica-gel (SDS, 70 – 200 µm), com o sistema de solventes adequado para cada caso. Os pontos de fusão foram determinados num aparelho capilar Barnstead/Electrothermal 9100 e não foram corrigidos.

As análises das estruturas por ¹H e ¹³C RMN foram efetuadas num aparelho Bruker Advance III (¹H: 400 MHz; ¹³C: 100 MHz), utilizando como solventes deuterados CDCl₃ e acetona-*d*₆ e os respetivos sinais residuais do solvente como referência interna. Todos os desvios químicos (δ) referentes aos ensaios de RMN são expressos em ppm e as constantes de acoplamento quando determinadas, expressas em Hz.

Para a análise dos compostos por espectroscopia de infravermelhos (IV), num espectrómetro Perkin-Elmer Paragon 1000, utilizaram-se pastilhas de NaCl. Os valores das absorções foram registados em número de ondas, utilizando como unidade o cm⁻¹.

Algumas reações foram realizadas num micro-ondas Biotage Initiator.

5.2 Síntese de álcoois secundários aril-éteres

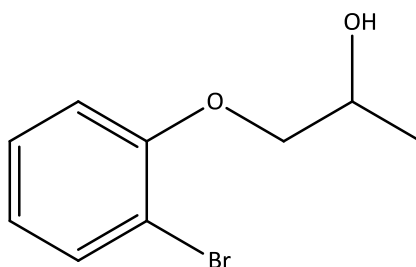
5.2.1 Procedimento geral

De acordo com o procedimento de Kazemi e co-autores,⁷⁵ dissolveram-se, num balão de fundo redondo, sob agitação magnética os derivados do 2-bromofenol (**1a**) em DMF. De seguida, à solução adicionaram-se 6 equivalentes de K₂CO₃ e deixou-se a agitar a 80 °C, durante 30 minutos. Posteriormente adicionaram-se 1.5 equivalentes do

álcool alifático, aumentando a temperatura para 120 °C e deixou-se a agitar durante 18 horas, monitorizando a reação por CCF. Após o consumo total do reagente de partida, parou-se a reação e deixou-se até atingir a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo. A mistura reacional foi lavada com água destilada e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (EtOAc) (×3). Secou-se a respetiva fase orgânica com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorreu-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (5:1), obtendo-se os respetivos álcoois secundários aril-éteres (**2**).

Nota: As reações também foram realizadas no micro-ondas. Iniciou-se a reação a 80 °C durante 15 min., de seguida adicionou-se o 1-bromopropan-2-ol e aumentou-se a temperatura para 140 °C durante 2 horas a 100 W para obter os respetivos álcoois (**2a**), (**2e**) e (**2f**).

5.2.2 Síntese de 1-(2-bromo-fenoxi)propan-2-ol (**2a**)



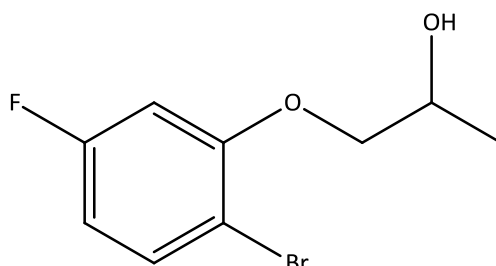
Adicionou-se o composto 2-bromofenol (**1a**) (5.00 g, 0.0289 mol), o K_2CO_3 (23.96 g, 0.1734 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (6.03 g, 0.043 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2a**) como um óleo amarelo (5.94 g, 89 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 – 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.85 – 3.80 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1 H, CH_2), 4.04 – 4.01 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.26 – 4.22 (m, 1 H, CH), 6.90 – 6.83 (m, 2 H, ArH), 7.27 – 7.23 (m, 1 H, ArH), 7.55 – 7.52 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 19.03 (CH_3), 66.58 (CH), 75.08 (CH_2), 112.93 (C), 114.25 (CH), 122.89 (CH), 128.97 (CH), 133.78 (CH), 155.32 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 3585, 1249, 1154, 1126, 665 cm^{-1} .

5.2.3 Síntese de 1-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propan-2-ol (**2b**)



Adicionou-se o composto 2-bromo-5-fluorofenol (**1b**) (0.50 g, 0.0026 mol), o K_2CO_3 (2.16 g, 0.016 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.54 g, 0.0039 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2b**) como um óleo laranja escuro (0.47 g, 72 %).

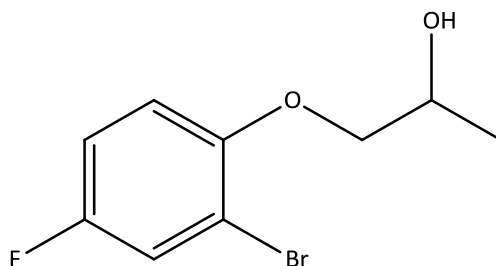
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 – 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.83 – 3.76 (m, 1 H, CH_2), 3.99 – 3.96 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.28 – 4.20 (m, 1 H, CH), 6.65 – 6.57 (m, 2 H, ArH), 7.48 – 7.44 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18.76 (CH_3), 66.11 (CH), 74.79 (CH_2), 101.74, 102.01 (CH), 106.65, 106.69 (C), 109.00, 109.22 (CH), 133.58, 133.68 (CH), 155.82, 155.92 (C), 161.54, 163.99 (C-F) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com o ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 3589, 1149, 1111, 1007, 619 cm^{-1} .

5.2.4 Síntese de 1-(2-bromo-4-fluorofenoxi)propan-2-ol (**2c**)



Adicionou-se o composto 2-bromo-4-fluorofenol (**1c**) (0.50 g, 0.0026 mol), o K_2CO_3 (2.17 g, 0.016 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.54 g, 0.0039 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2c**) como um óleo laranja escuro (0.36 g, 56 %).

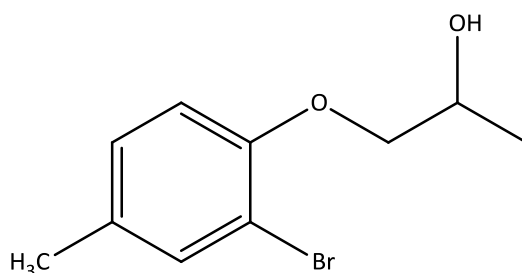
1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 – 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.80 – 3.73 (m, 1 H, CH_2), 3.98 – 3.95 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.25 – 4.17 (m, 1 H, CH), 6.85 – 6.81 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1 H, ArH), 6.98 – 6.93 (m, 1 H, ArH), 7.29 – 7.26 (dd, J = 7.8, 3.2 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 18.71 (CH_3), 66.25 (CH), 75.54 (CH_2), 112.65, 112.75 (C), 114.49, 114.58 (CH), 114.83, 115.06 (CH), 120.37, 120.63 (CH), 151.66, 151.69 (C), 155.82, 158.24 (C-F) ppm.

Nota: Na descrição do espetro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com o ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espetro.

IV (NaCl): ν 3582, 1289, 1132, 567 cm^{-1} .

5.2.5 Síntese de 1-(2-bromo-4-metilfenoxi)propan-2-ol (2d)



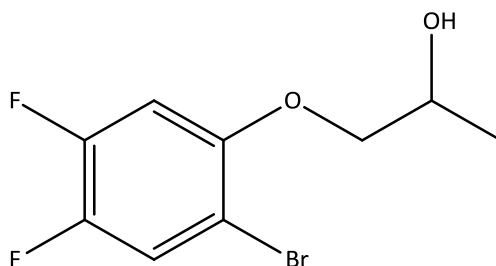
Adicionou-se o composto 2-bromo-4-metilfenol (**1d**) (0.50 g, 0.0027 mol), o K_2CO_3 (2.24 g, 0.016 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.56 g, 0.0041 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2d**) como um óleo castanho (0.51 g, 77 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 – 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, CH_3), 2.77 (s, 3 H, CH_3), 3.80 – 3.76 (t, J = 8.8, 8.4, 8.0, Hz, 1 H, CH_2), 4.01 – 3.99 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.24 – 4.20 (m, 1 H, CH), 6.80 – 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.05 – 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.36 (s, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 18.75 (CH_3), 20.34 (CH_3), 66.31 (CH), 75.11 (CH_2), 112.37 (C), 114.07 (CH), 129.10 (CH), 132.41 (C), 133.82 (CH), 152.89 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 3585, 1150, 567 cm^{-1} .

5.2.6 Síntese de 1-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)propan-2-ol (2e)



Adicionou-se o composto 2-bromo-4,5-difluorofenol (**1e**) (0.50 g, 0.0024 mol), o K_2CO_3 (1.99 g, 0.014 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.50 g, 0.0036 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2e**) como um óleo incolor (0.40 g, 62 %).

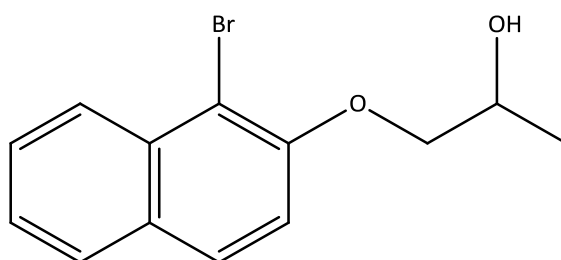
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.28 – 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.78 – 3.71 (m, 1 H, CH_2), 3.90 – 3.87 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1 H, CH_2), 4.22 – 4.15 (m, 1 H, CH), 6.74 – 6.69 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1 H, ArH), 7.35 – 7.30 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18.73 (CH_3), 66.01 (CH), 75.39 (CH_2), 103.15, 103.36 (CH), 107.12, 107.16, 107.16, 107.23 (C), 121.20, 121.22, 121.40, 121.42 (CH), 143.33, 143.46, 145.77, 145.90 (C-F), 148.23, 148.36, 150.71, 150.84 (C-F), 151.43, 151.46, 151.51, 151.54 (C) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há dezasseis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 3585, 1289, 1150, 1129, 605 cm^{-1} .

5.2.7 Síntese de 1-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ol (2f)



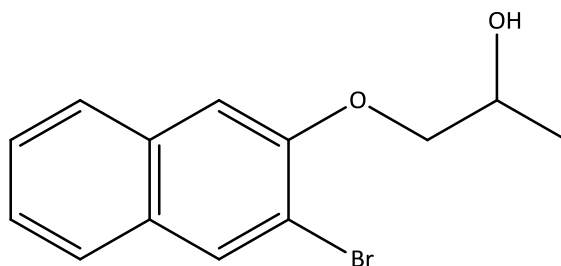
Adicionou-se o composto 1-bromonaftalen-2-ol (**1f**) (0.50 g, 0.0022 mol), o K_2CO_3 (1.82 g, 0.013 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.46 g, 0.0033 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2f**) como um óleo castanho (0.46 g, 74 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.37 – 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 4.00 – 3.96 (t, J = 8.8, 8.4, 8.0 Hz, 1 H, CH_2), 4.22 – 4.19 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1 H, CH_2), 4.35 – 4.27 (m, 1 H, CH), 7.26 – 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH), 7.46 – 7.42 (t, J = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.62 – 7.58 (t, J = 8.0, 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.82 – 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 8.25 – 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18.59 (CH_3), 66.36 (CH), 75.85 (CH_2), 110.07 (C), 115.60 (CH), 124.79 (CH), 126.32 (CH), 127.91 (CH), 128.17 (CH), 129.16 (CH), 130.28 (C), 133.12 (C), 152.91 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 3583, 1149, 521 cm^{-1} .

5.2.8 Síntese de 1-[(3-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ol (2g)



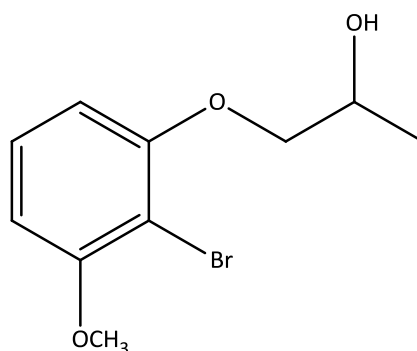
Adicionou-se o composto 3-bromonaftalen-2-ol (**1g**) (0.50 g, 0.0022 mol), o K_2CO_3 (1.82 g, 0.013 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.46 g, 0.0033 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2g**) como um sólido branco (0.29 g, 47 %), p.f. 56.0 – 58.0 $^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.37 – 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.96 – 3.92 (t, J = 8.4, 8.2, 8.0 Hz, 1 H, CH_2), 4.13 – 4.10 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.34 – 4.30 (m, 1 H, CH), 7.14 (s, 1 H, ArH), 7.39 – 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.48 – 7.44 (t, J = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.70 – 7.67 (t, J = 7.2, 6.6, 6.0 Hz, 2 H, ArH), 8.05 (s, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18.83 (CH_3), 66.26 (CH), 74.50 (CH_2), 108.19 (CH), 113.78 (C), 124.81 (CH), 126.72 (CH), 126.85 (CH), 126.88 (CH), 192.72 (C), 132.37 (CH), 133.52 (C), 152.46 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 3583, 1132, 522 cm^{-1} .

5.2.9 Síntese de 1-(2-bromo-3-metoxifenoxi)propan-2-ol (2h)



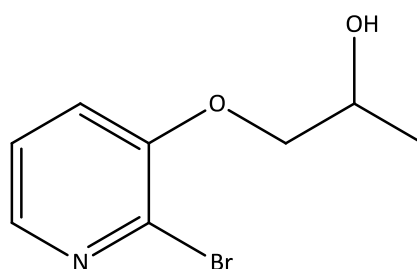
Adicionou-se o composto 2-bromo-3-metoxifenol (**1h**) (0.50 g, 0.0025 mol), o K_2CO_3 (2.07 g, 0.015 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.52 g, 0.0038 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2h**) como um óleo castanho (0.25 g, 38 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.36 – 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.89 – 3.85 (t, J = 8.4 Hz, 1 H, CH_2), 3.95 (s, 3H, CH_3), 4.09 – 4.06 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.30 – 4.26 (m, 1 H, CH), 6.65 – 6.60 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.28 – 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 18.67 (CH_3), 56.56 (CH_3), 66.25 (CH), 74.92 (CH_2), 101.91 (C), 105.25 (CH), 106.47 (CH), 128.42 (CH), 156.24 (C), 157.33 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 3589, 1149, 607 cm^{-1} .

5.2.10 Síntese de 1-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]propan-2-ol (2i)



Adicionou-se o composto 2-bromopiridin-3-ol (**1i**) (0.50 g, 0.0029 mol), o K_2CO_3 (2.40 g, 0.017 mol) e o 1-bromopropan-2-ol (0.60 g, 0.0044 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**2i**) como um óleo castanho (0.40 g, 60 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.39 – 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3), 3.94 – 3.90 (t, J = 8.8, 8.2, 7.6 Hz, 1 H, CH_2), 4.09 – 4.06 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H, CH_2), 4.32 – 4.31 (m, 1 H, CH), 7.22 – 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.27 – 7.24 (t, J = 4.4, 4.0, 3.6 Hz, 1 H, ArH), 8.05 – 8.04 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18.88 (CH_3), 66.06 (CH), 74.73 (CH_2), 120.33 (CH), 123.60 (CH), 133.27 (C), 141.88 (CH), 152.14 (C) ppm.

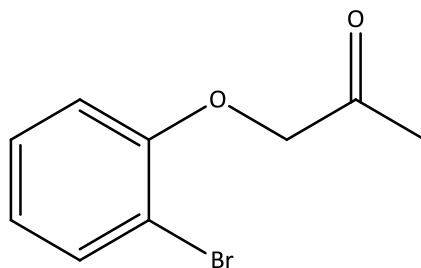
IV (NaCl): ν 3585, 1265, 1133, 619 cm^{-1} .

5.3 Síntese de cetonas aril-éteres

5.3.1 Procedimento geral

Em DCM seco (0.2 M) e à temperatura ambiente, dissolveram-se sob agitação magnética os álcoois aril-éteres (**2**), seguido da adição de 14.4 equivalentes de celite e 2 equivalentes de CCP. Entre cada adição saturou-se a atmosfera com N_2 . Manteve-se o sistema fechado, à temperatura ambiente durante 17 a 24 horas.⁸² Por fim, evaporou-se o solvente em vácuo sob pressão reduzida e adicionou-se ao balão uma mistura de Hexano:EtOAc (5:1). Procedeu-se à filtração da mistura usando um filtro de placa porosa contendo celite compressa (1 - 2 cm). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorre-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (5:1), obtendo-se as respetivas cetonas aril-éteres (**3**).

5.3.2 Síntese de 1-(2-bromofenoxi)propan-2-ona (**3a**)



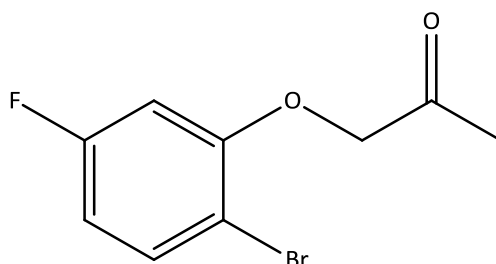
Adicionou-se o composto (**2a**) (1.00 g, 0.0043 mol), a celite (3.72 g, 0.062 mol) e o CCP (1.85 g, 0.0086 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3a**) como um óleo castanho (0.98 g, 99 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.38 (s, 3 H, CH_3), 4.55 (s, 2 H, CH_2), 6.90 – 6.78 (m, 2 H, ArH), 7.26 (m, 1 H, ArH), 7.59 – 7.57 (m, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 27.07 (CH_3), 73.83 (CH_2), 112.29 (C), 113.28 (CH), 123.07 (CH), 128.72 (CH), 133.83 (CH), 154.29 (C), 205.76 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1724, 1128, 665 cm^{-1} .

5.3.3 Síntese de 1-(2-bromo-5-fluorofenoxi)propan-2-ona (3b)



Adicionou-se o composto (**2b**) (0.47 g, 0.0019 mol), a celite (1.21 g, 0.0274 mol) e o CCP (0.82 g, 0.0038 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3b**) como um óleo esverdeado (0.26 g, 55 %).

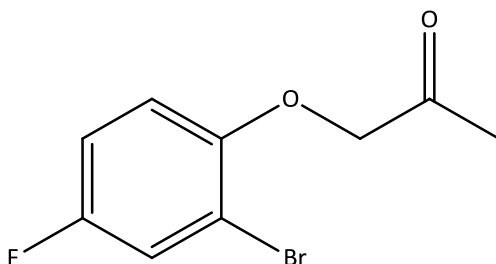
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.38 (s, 3 H, CH_3), 4.53 (s, 2 H, CH_2), 6.53 – 6.50 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1 H, ArH), 6.68 – 6.63 (m, 1 H, ArH), 7.54 – 7.50 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.97 (CH_3), 73.71 (CH_2), 101.51, 101.78 (CH), 106.43, 106.47 (C), 109.57, 109.79 (CH), 133.96, 134.05 (CH), 154.99, 155.09 (C), 161.37, 163.83 (C-F), 204.54 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espetro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com o ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espetro.

IV (NaCl): ν 1721, 1265, 1158, 536 cm^{-1} .

5.3.4 Síntese de 1-(2-bromo-4-fluorofenoxi)propan-2-ona (3c)



Adicionou-se o composto (**2c**) (0.36 g, 0.0014 mol), a celite (3.72 g, 0.0202 mol) e o CCP (1.85 g, 0.0086 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3c**) como um sólido oleoso castanho (0.30 g, 87 %).

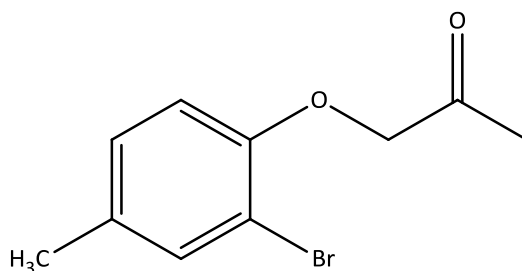
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3 H, CH₃), 4.52 (s, 2 H, CH₂), 6.76 – 6.73 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1 H, ArH), 7.01 – 6.96 (m, 1 H, ArH), 7.35 – 7.33 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 26.99 (CH₃), 74.44 (CH₂), 112.58, 112.48 (C), 114.03, 114.11 (CH), 114.85, 115.08 (CH), 120.77, 121.03 (CH), 150.94, 150.97 (C), 156.06, 158.49 (C-F), 205.27 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espetro ¹³C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com o ¹⁹F, por isso há seis sinais a mais no espetro.

IV (NaCl): ν 1714, 1262, 1150, 679 cm⁻¹.

5.3.5 Síntese de 1-(2-bromo-4-metilfenoxi)propan-2-ona (3d)



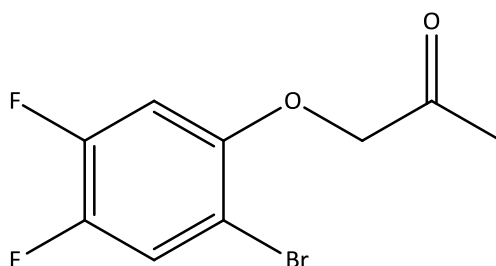
Adicionou-se o composto (**2d**) (0.51 g, 0.0021 mol), a celite (1.82 g, 0.0302 mol) e o CCP (0.91 g, 0.0042 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3d**) como um sólido castanho (0.35 g, 69 %), p.f. 43.8 – 44.2 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.78 (s, 3 H, CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 4.51 (s, 2 H, CH₂), 6.67 – 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.05 – 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.40 (s, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 20.34 (CH₃), 27.08 (CH₃), 74.13 (CH₂), 112.00 (C), 113.29 (CH), 129.11 (CH), 129.11 (CH), 132.93 (C), 134.24 (CH), 152.22 (C), 206.13 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1724, 1129, 636 cm⁻¹.

5.3.6 Síntese de 1-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)propan-2-ona (3e)



Adicionou-se o composto (**2e**) (0.40 g, 0.0015 mol), a celite (1.30 g, 0.0216 mol) e o CCP (0.65 g, 0.0030 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3e**) como um sólido esverdeado (0.31 g, 78 %), p.f. 54.6 – 55.8 °C.

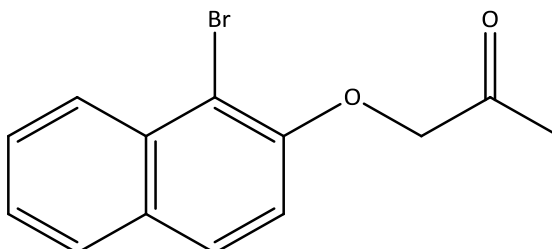
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3 H, CH₃), 4.52 (s, 2 H, CH₂), 6.68 – 6.63 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1 H, ArH), 7.46 – 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.84 (CH_3), 74.27 (CH_2), 103.16, 103.37 (CH), 105.71 (C), 121.66, 121.87 (CH), 143.73, 143.86, 146.18, 146.31 (C-F), 148.19, 148.32, 150.68, 150.81 (C , C-F), 204.09 (C=O) ppm

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há cinco carbonos acoplados com o ^{19}F , por isso há oito sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1725, 1264, 1176, 556 cm^{-1} .

5.3.7 Síntese de 1-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ona (3f)



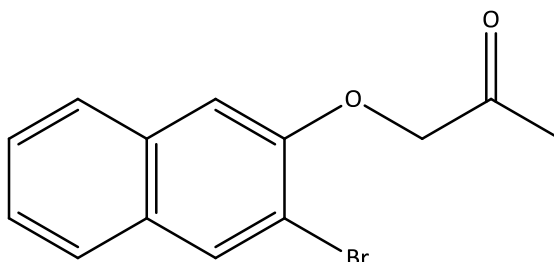
Adicionou-se o composto (**2f**) (0.46 g, 0.0016 mol), a celite (1.38 g, 0.0230 mol) e o CCP (0.69 g, 0.0032 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3f**) como um óleo castanho (0.33 g, 74 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.43 (s, 1 H, CH_3), 4.70 (s, 2 H, CH_2), 7.13 – 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.46 – 7.42 (t, J = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.62 – 7.58 (t, J = 8.0, 7.8, 7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.82 – 7.79 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2 H, ArH), 8.26 – 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 27.21 (CH_3), 74.79 (CH_2), 109.98 (C), 114.68 (CH), 125.10 (CH), 126.50 (CH), 128.15 (CH), 128.26 (CH), 129.35 (CH), 130.48 (C), 133.31 (C), 152.30 (C), 205.82 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1717, 1265, 705 cm^{-1} .

5.3.8 Síntese de 1-[(3-bromonaftalen-2-il)oxi]propan-2-ona (3g)



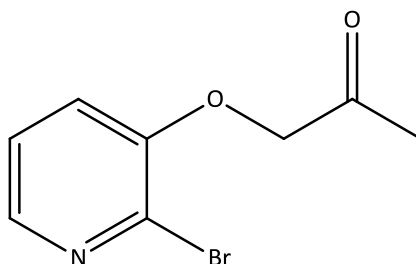
Adicionou-se o composto (**2g**) (0.29 g, 0.0010 mol), a celite (0.87 g, 0.014 mol) e o CCP (0.43 g, 0.0020 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3g**) como um sólido castanho (0.24 g, 86 %), p.f. 69.7 – 71.3 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.43 (s, 1 H, CH₃), 4.65 (s, 2 H, CH₂), 7.04 (s, 1 H, ArH), 7.42 – 7.38 (t, *J* = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.50 – 7.46 (t, *J* = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.71 – 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 8.11 (s, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 27.23 (CH₃), 73.82 (CH₂), 107.99 (CH), 113.26 (C), 125.24 (CH), 126.88 (CH), 126.90 (CH), 127.14 (CH), 130.02 (C), 132.91 (CH), 133.35 (C), 151.83 (C), 205.91 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1724, 1265, 705 cm⁻¹.

5.3.9 Síntese de 1-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]propan-2-ona (3h)



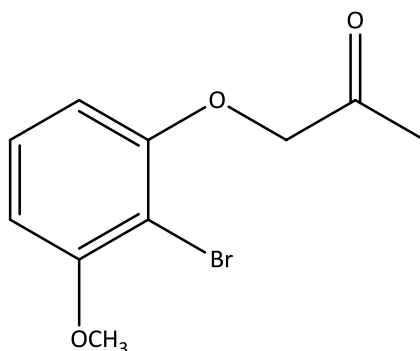
Adicionou-se o composto (**2h**) (0.25 g, 0.9570 mmol), a celite (0.83 g, 0.0138 mol) e o CCP (0.41 g, 0.0019 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3h**) como um sólido esverdeado (0.19 g, 91 %), p.f. 65.6 – 66.4 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.36 (s, 3 H, CH₃), 4.52 (s, 2 H, CH₂), 6.75 – 6.72 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1 H, ArH), 6.99 – 6.96 (t, *J* = 8.0, 7.8, 7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.34 – 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.82 (CH_3), 74.33 (CH_2), 112.41 (C), 114.01 (CH), 114.89 (CH), 120.60 (CH), 150.84 (C), 205.02 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

IV (NaCl): ν 1720, 1265, 1114, 704 cm^{-1} .

5.3.10 Síntese de 1-(2-bromo-3-metoxifenoxi)propan-2-ona (3i)



Adicionou-se o composto (**2i**) (0.40 g, 0.0017 mol), a celite (1.47 g, 0.0245 mol) e o CCP (0.73 g, 0.0034 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**3i**) como um sólido verde escuro (0.23 g, 52 %), p.f. 58.9 – 61.3 °C.

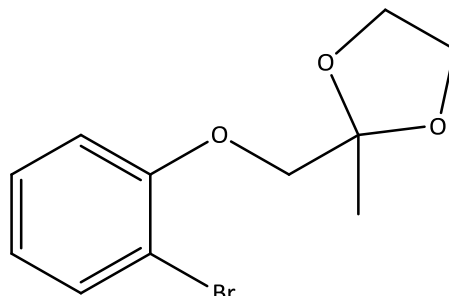
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.38 (s, 3 H, CH_3), 3.92 (s, 3 H, CH_3), 4.55 (s, 2 H, CH_2), 6.44 – 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 6.64 – 6.62 (d, J = 8.4, 1 H, ArH), 7.24 – 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.83 (CH_3), 56.36 (CH_3), 73.69 (CH_2), 101.21 (C), 105.46 ($2\times\text{CH}$), 128.33 (CH), 155.29 (C), 157.28 (C), 205.53 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

IV (NaCl): ν 1722, 1171, 1134, 567 cm^{-1} .

5.4 Síntese do acetal cíclico

5.4.1 Síntese de 2-[(2-bromofenoxi)metil]-2-metil-1,3-dioxalano (4a)



A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionou-se a cetona aril-éter (**3a**) (8.171 g, 0.038 mol) em benzeno seco, seguido de 3 mol % de TsOH-H₂O (0.20 g, 0.0011 mol) e 1.2 equivalentes TMOF (4.81 g, 0.0456 mol) e deixou-se a agitar durante 24 horas, monitorizando a reação por CCF. Após o consumo total do reagente de partida, parou-se a reação e deixou-se a mesma até atingir a temperatura ambiente. Lavou-se a mistura com uma solução saturada de NaHCO₃ (×3) e NaCl (×3). Secou-se a respetiva fase orgânica com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o respetivo acetal cíclico (**4a**) como um óleo incolor (9.10 g, 88 %).

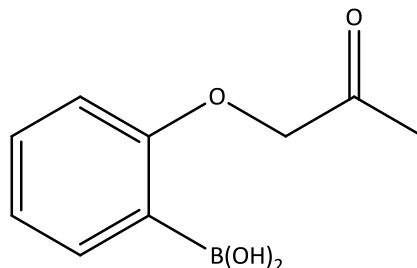
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.44 (s, 3 H, CH₃), 3.86 (s, 2 H, CH₂), 3.99 – 3.93 (m, 2 H, CH₂), 4.10 – 4.04 (m, 2 H, CH₂), 6.77 – 6.74 (t, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 2 H, ArH), 7.16 – 7.12 (t, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.44 – 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 27.43 (CH₃), 65.79 (2×CH₂), 72.62 (CH₂), 107.84 (C), 112.22 (C), 113.10 (CH), 122.21 (CH), 128.90 (CH), 133.45 (CH), 155.24 (C) pm.

IV (NaCl): ν 3066, 1587, 1061, 516 cm⁻¹.

5.5 Síntese do ácido borónico

5.5.1 Síntese do ácido borónico 2-[2-oxopropoxi(fenil)] (5a)



Dissolveu-se, num balão redondo seco de duas tubuladuras, o composto (**4a**) (1.31 g, 4.80 mmol) numa mistura de THF seco, sob atmosfera de nitrogénio. Adicionaram-se a -78 °C, 1.19 equivalentes a solução de *n*BuLi (1.6 M em hexano) e deixou-se a agitar durante uma hora. De seguida adicionaram-se 2 equivalentes de B(OMe)₃ e deixou-se a agitar a -78 °C durante 1 hora. Após a reação atingir a temperatura ambiente deixou-se a agitar durante 18 horas. Posteriormente adicionou-se uma solução aquosa de HCl (1 N) e deixou-se a agitar durante 30 minutos. Extraíu-se a fase orgânica com EtOAc (×2) e lavou-se a mesma com H₂O, seguido de 10 % de Na₂S₂O₃ aquoso e uma solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Por fim, adicionou-se ao crude MeOH e H₂SO₄ (8 N) e deixou-se a agitar à temperatura ambiente. Diluiu-se com H₂O e extraíu-se com EtOAc (×2). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.¹⁰⁴ O composto (**5a**) foi obtido por recristalização numa mistura de EtOAc e éter de petróleo, como um sólido branco (0.03 g, 3 %), p.f. 146 – 148 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.26 (s, 3 H, CH₃), 4.75 (s, 2 H, CH₂), 6.78 – 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.09 – 7.05 (t, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.44 – 7.40 (t, *J* = 8.0, 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.89 – 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 26.16 (CH₃), 72.93 (CH₂), 109.00 (C), 111.38 (CH), 122.31 (CH), 132.85 (CH), 137.41 (CH), 162.76 (C), 202.38 (C=O) ppm.

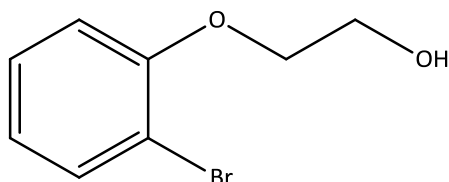
IV (NaCl): ν 3335, 1732, 1604, 506 cm⁻¹.

5.6 Síntese dos álcoois primários aril-éteres

5.6.1 Procedimento geral

De acordo com o procedimento de Kazemi e co-autores,⁷⁵ dissolveu-se, num balão de fundo redondo, sob agitação magnética o 2-bromofenol (**1a**) em DMF. De seguida, adicionaram-se à solução 6 equivalentes de K_2CO_3 e deixou-se a agitar a 60 °C, durante 30 minutos. Posteriormente adicionaram-se 1.2 equivalentes de álcool alifático, aumentando a temperatura para 100 °C e deixou-se a agitar durante 18 horas, monitorizando a reação por CCF. Após o consumo total do reagente de partida, parou-se a reação e deixou-se atingir até à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo. Lavou-se mistura reacional com H_2O e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (×3). Secou-se a respetiva fase orgânica com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorreu-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (5:1), obtendo-se os respetivos álcoois primários aril-éteres (**7**). (**8**) e (**9**).

5.6.2 Síntese de 2-(2-bromofenoxi)etanol (**7**)



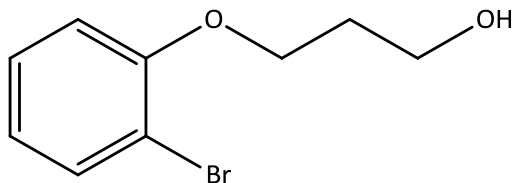
Adicionou-se o composto (**1a**) (2.00 g, 0.0120 mol), o K_2CO_3 (9.95 g, 0.0720 mol) e o 2-bromoetanol (1.80 g, 0.0140 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**7**) como um óleo laranja (1.41 g, 54 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.00 – 3.98 (t, J = 4.8, 4.4 ppm, 2 H, CH_2), 4.14 – 4.12 (t, J = 4.8, 4.4, 4.0 Hz, 2 H, CH_2), 6.93 – 6.84 (m, 2 H, ArH), 7.28 – 7.24 (m, 1 H, ArH), 7.55 – 7.53 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 61.24 (CH_2), 70.79 (CH_2), 112.48 (C), 113.92 (CH), 122.48 (CH), 128.63 (CH), 133.39 (CH), 155.00 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1249, 1054, 619 cm^{-1} .

5.6.3 Síntese de 3-(2-bromofenoxi)propan-1-ol (**8**)



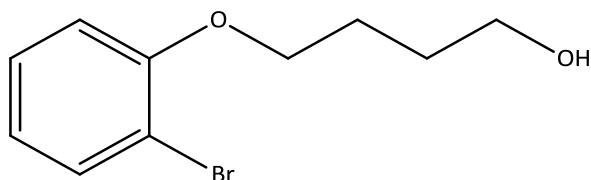
Adicionou-se o composto (**1a**) (2.00 g, 0.0120 mol), o K_2CO_3 (9.95 g, 0.0720 mol) e o 3-bromopropan-1-ol (2.00 g, 0.0140 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**8**) como um óleo cor de caramelo (2.38 g, 86 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.10 – 2.04 (m, 2 H, CH_2), 3.90 – 3.87 (t, $J = 6.0, 5.6$ Hz, 2 H, CH_2), 4.17 – 4.14 (t, $J = 6.0, 5.6$ Hz, 2 H, CH_2), 6.85 – 6.81 (dt, $J = 8.0, 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.90 – 6.88 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.26 – 7.22 (m, 1 H, ArH), 7.53 – 7.51 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 31.81 (CH_2), 60.82 (CH_2), 67.53 (CH_2), 112.10 (C), 113.03 (CH), 122.13 (CH), 128.62 (CH), 133.31 (CH), 155.08 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1289, 1051, 516 cm^{-1} .

5.6.4 Síntese de 4-(2-bromofenoxi)butan-1-ol (**9**)



Adicionou-se o composto (**1a**) (0.40 g, 0.0023 mol), o K_2CO_3 (1.91 g, 0.0138 mol) e o 4-bromobutan-1-ol (0.42 g, 0.0280 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**9**) como um óleo incolor (0.12 g, 21 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.85 – 1.78 (m, 2 H, CH_2), 1.99 – 1.92 (m, 2 H, CH_2), 3.78 – 3.74 (t, $J = 6.4, 6.0$ Hz, 2 H, CH_2), 4.09 – 4.06 (t, $J = 6.0, 2$ H, CH_2), 6.86 – 6.82 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H, ArH), 6.91 – 6.89 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.28 – 7.24 (m, 1 H, ArH), 7.55 – 7.53 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 25.66 (CH_2), 29.63 (CH_2), 62.48 (CH_2), 69.04 (CH_2), 112.26 (C), 113.28 (CH), 121.91 (CH), 128.55 (CH), 133.41 (CH), 155.33 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1248, 1049, 619 cm^{-1} .

5.7 Síntese de aldeídos a partir de álcoois primários

5.7.1 Procedimentos gerais

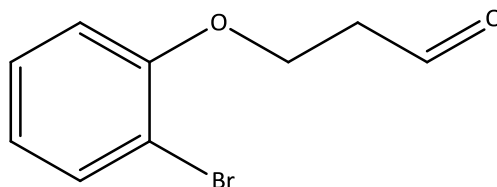
i) Oxidação com CCP

Em DCM seco (0.2 M) e à temperatura ambiente, dissolveram-se sob agitação magnética os álcoois primários aril-éteres (**8**) e (**9**), seguido da adição de 14.4 equivalentes de celite e 2 equivalentes de CCP. Entre cada adição saturou-se a atmosfera com N_2 . Manteve-se o sistema fechado, à temperatura ambiente durante 18 a 24 horas.⁸² Por fim, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e adicionou-se ao balão uma mistura de Hexano:EtOAc (5:1). Procedeu-se à filtração da mistura usando um filtro de placa porosa contendo celite compressa (1 - 2 cm). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorreu-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (5:1), obtendo-se os respetivos aldeídos aril-éteres (**11**) e (**12**).

ii) Oxidação com DMP

Num balão seco de fundo redondo, adicionou-se o álcool primário aril-éter (**7**) e 1.2 equivalentes de DMP em DCM seco.¹²⁶ Aguardou-se o desenvolvimento da reação (2 horas) à temperatura ambiente, sob agitação magnética. Monitorizou-se a reação por CCF. Adicionou-se $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e deixou-se a agitar durante 15 minutos. Adicionou-se NaHCO_3 e deixou-se novamente a agitar durante 15 minutos. Extraíu-se a fase orgânica com H_2O e DCM ($\times 3$), lavou-se a mesma com uma solução saturada de NaCl ($\times 3$) e voltou-se a extrair com H_2O e DCM ($\times 3$). Secou-se a mistura com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Por fim, recorreu-se à cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (5:1), obtendo-se os respetivos aldeídos aril-éteres (**11**).

5.7.2 Síntese de 3-(2-bromofenoxi)propanal (**11**)



Adicionou-se, na oxidação com CCP, o composto (**8**) (0.30 g, 0.0013 mol), o CCP (0.56 g, 0.0026 mol) e a celite (1.12 g, 0.0187 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**11**) como um óleo castanho (0.14 g, 46 %)

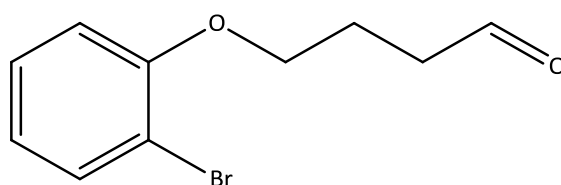
Adicionou-se, na oxidação com DMP, o composto (**8**) (0.30 g, 0.0013 mol), o DMP (0.66 g, 0.0016 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**11**) como um óleo castanho (0.23 g, 76 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.98 – 2.94 (dt, J = 6.4, 6.0, 1.6 Hz, 2 H, CH₂), 4.37 – 4.34 (t, J = 6.4, 6.0 Hz, 2 H, CH₂), 6.94 – 6.83 (m, 2 H, ArH), 7.28 – 7.23 (m, 1 H, ArH), 7.54 – 7.51 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, ArH), 9.91 – 9.90 (t, J = 1.2 Hz, 1 H, CHO) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 40.14 (CH₂), 68.77 (CH₂), 113.96 (C), 116.26 (CH), 122.79 (CH), 128.91 (CH), 133.97 (CH), 155.90 (C), 194.55 (CH=O) ppm.

IV (NaCl): ν 2825, 2720, 1730, 1249, 567 cm⁻¹.

5.7.3 Síntese de 4-(2-bromofenoxi)butanal (**12**)



Adicionou-se, na oxidação com CCP, o composto (**9**) (0.30 g, 0.0012 mol), o CCP (0.52 g, 0.0024 mol) e a celite (1.04 g, 0.0172 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**12**) como um óleo castanho (0.20 g, 67 %)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.20 – 2.14 (m, 2 H, CH₂), 2.77 – 2.74 (dt, J = 7.2, 6.8, 1.2, Hz, 2 H, CH₂), 4.08 – 4.05 (t, J = 6.0, 5.6 Hz, 2 H, CH₂), 6.88 – 6.81 (m, 2 H, ArH), 7.27 –

7.22 (m, 1 H, ArH), 7.54 – 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H, ArH), 9.89 – 9.88 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H, CHO) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 21.99 (CH_2), 40.62 (CH_2), 67.85 (CH_2), 112.31 (C), 113.34 (CH), 122.12 (CH), 128.58 (CH), 133.45 (CH), 155.11 (C), 201.99 (CH=O) ppm.

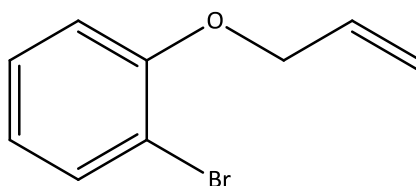
IV (NaCl): ν 2819, 2719, 1723, 1249, 619 cm^{-1}

5.8 Síntese de éteres de fenilalilo

5.8.1 Procedimento geral

De acordo com o procedimento de Sanford e McPherson,¹²⁹ dissolveram-se, num balão de fundo redondo, sob agitação magnética os precursores (**1**), em acetona. De seguida, adicionaram-se 3 equivalentes de K_2CO_3 e deixou-se a agitar a 65 °C, durante 30 minutos. Posteriormente adicionaram-se 1.2 equivalentes de brometo de alilo e deixou-se a agitar durante 18 horas, monitorizando a reação por CCF. Após o consumo total do reagente de partida, parou-se a reação e deixou-se a mesma até atingir a temperatura ambiente. Por fim, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorreu-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano, obtendo-se os respetivos éteres de fenilalilo (**13**).

5.8.2 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromobenzeno (**13a**)



Adicionou-se o composto (**1a**) (1.00 g, 0.0058 mol), o K_2CO_3 (2.40 g, 0.0174 mol) e o brometo de alilo (0.84 g, 0.0070 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13a**) como um óleo amarelo (1.22 g, 99 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.64 – 4.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H, CH_2), 5.34 – 5.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, CH_2), 5.34 – 5.2 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, CH_2), 6.13 – 6.04 (m, 1 H, CH), 6.92 – 6.84

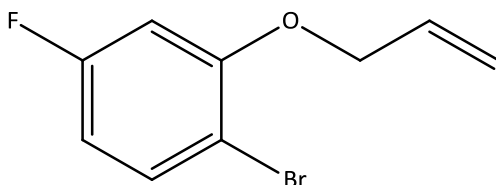
5. Parte experimental

(m, 2 H, ArH), 7.28 – 7.24 (t, $J = 7.6, 7.2, 6.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.57 – 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 69.76 (CH_2), 112.44 (C), 113.73 (CH), 117.73 (CH_2), 122.12 (CH), 128.49 (CH), 132.75 (CH), 133.54 (CH), 155.06 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1127, 704 cm^{-1} .

5.8.3 Síntese de 2-(aliloxi)-1-bromo-4-fluorobenzeno (13b)



Adicionou-se o composto (**1b**) (1.00 g, 0.0052 mol), o K_2CO_3 (2.16 g, 0.0156 mol) e o brometo de alilo (0.75 g, 0.0062 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13b**) como um óleo amarelo (1.19 g, 99 %).

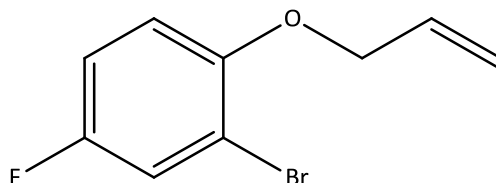
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.59 – 4.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H, CH_2), 5.35 – 5.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, CH_2), 5.51 – 5.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, CH_2), 6.09 – 6.00 (m, 1 H, CH), 6.65 – 6.56 (m, 2 H, ArH), 7.50 – 7.46 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 69.94 (CH_2), 101.76, 102.03 (CH), 106.54, 106.58 (C), 108.59, 108.81 (CH), 118.30 (CH_2), 132.08 (CH), 133.62, 133.72 (CH), 155.90, 156.00 (C), 161.51, 163.95 (C-F) ppm.

Nota: Na descrição do espetro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com o ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espetro.

IV (NaCl): ν 1293, 1170, 705 cm^{-1} .

5.8.4 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromo-4-fluorobenzeno (**13c**)



Adicionou-se o composto (**1c**) (1.00 g, 0.0052 mol), o K_2CO_3 (2.16 g, 0.0156 mol) e o brometo de alilo (0.75 g, 0.0062 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13c**) como um óleo amarelo (1.15 g, 96 %).

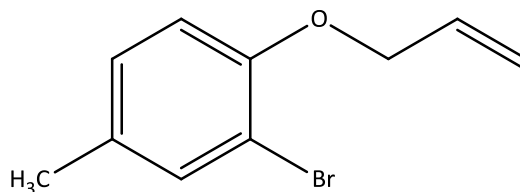
1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.57 – 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 2 H, CH_2), 5.32 – 5.30 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, CH_2), 5.49 – 5.44 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, CH_2), 6.09 – 6.00 (m, 1 H, CH), 6.85 – 6.82 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1 H, ArH), 6.98 – 6.93 (m, 1 H, ArH), 7.31 – 7.29 (dd, J = 7.8, 3.2 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 70.60 (CH_2), 112.57, 112.67 (C), 114.35, 114.44 (CH), 114.62, 114.85 (CH), 118.08 (CH_2), 120.47, 120.73 (CH), 132.65 (CH), 151.71, 151.73 (C), 155.64, 158.06 (C-F) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com o ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1191, 1170, 704 cm^{-1} .

5.8.5 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromo-4-metilbenzeno (**13d**)



Adicionou-se o composto (**1d**) (1.00 g, 0.0053 mol), o K_2CO_3 (2.20 g, 0.0159 mol) e o brometo de alilo (0.77 g, 0.0064 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13d**) como um óleo laranja (1.06 g, 88 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.70 (s, 3 H, CH_3), 4.58 – 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 2 H, CH_2), 5.31 – 5.29 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, CH_2), 5.49 – 5.45 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, CH_2), 6.11 – 6.01 (m, 1

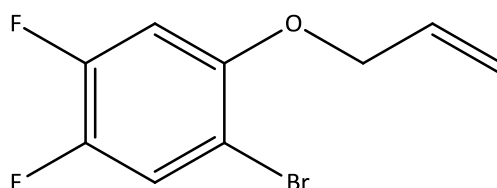
5. Parte experimental

H, CH), 6.80 – 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.04 – 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, ArH), 7.37 (s, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20.29 (CH_3), 70.01 (CH_2), 112.15 (C), 113.79 (CH), 117.74 (CH_2), 128.88 (CH), 131.85 (C), 132.97 (CH), 133.90 (CH), 152.92 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1265, 679 cm^{-1} .

5.8.6 Síntese de 1-(aliloxi)-2-bromo-4,5-difluorobenzeno (13e)



Adicionou-se o composto (**1e**) (0.50 g, 0.0024 mol), o K_2CO_3 (1.00 g, 0.0072 mol) e o brometo de alilo (0.35 g, 0.0029 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13e**) como um óleo amarelo (0.59 g, 99 %).

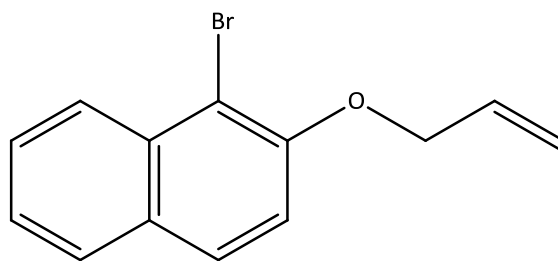
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.55 – 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H, CH_2), 5.34 – 5.29 (t, $J = 10.8$, 9.8, 8.8 Hz, 1 H, CH_2), 5.49 – 5.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, CH_2), 6.07 – 5.97 (m, 1 H, CH), 6.77 – 6.72 (dd, $J = 11.8$, 6.8 Hz, 1 H, ArH), 7.41 – 7.36 (t, $J = 9.2$, 9.0, 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 70.69 (CH_2), 103.26, 103.48 (CH), 105.69, 105.73, 105.76, 105.80, (C), 118.53 (CH_2), 121.45, 121.46, 121.66, 121.67 (CH), 132.01 (CH), 143.32, 143.45, 145.75, 145.88, (C-F), 148.31, 148.44, 150.78, 150.91 (C-F), 151.53, 151.55, 151.60, 151.63 (C) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há dezasseis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1276, 1157, 689 cm^{-1} .

5.8.7 Síntese de 2-(aliloxi)-1-bromonaftaleno (13f)



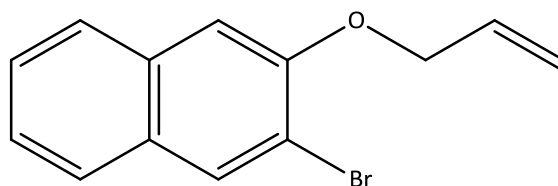
Adicionou-se o composto (**1f**) (1.00 g, 0.0045 mol), o K_2CO_3 (1.87 g, 0.0135 mol) e o brometo de alilo (0.65 g, 0.0054 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13f**) como um óleo castanho (1.05 g, 89 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.77 – 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2 H, CH_2), 5.36 – 5.33 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, CH_2), 5.56 – 5.52 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, CH_2), 6.18 – 6.09 (m, 1 H, CH), 7.26 – 7.24 (d, J = 8.58 Hz, 1 H, ArH), 7.43 – 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.60 – 7.56 (t, J = 8.0, 7.6, 7.2, 1 H, ArH), 7.80 – 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 8.26 – 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 70.79 (CH_2), 109.80 (C), 115.49 (CH), 118.01 (CH_2), 124.58 (CH), 126.38 (CH), 127.80 (CH), 128.14 (CH), 128.91 (CH), 130.10 (C), 133.01 (CH), 133.30 (C), 153.03 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1131, 1101, 1075, 613 cm^{-1} .

5.8.8 Síntese de 2-(aliloxi)-3-bromonaftaleno (13g)



Adicionou-se o composto (**1g**) (0.25 g, 0.0011 mol), o K_2CO_3 (0.46 g, 0.0033 mol) e o brometo de alilo (0.16 g, 0.0013 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13g**) como um óleo amarelo (0.29 g, 99 %).

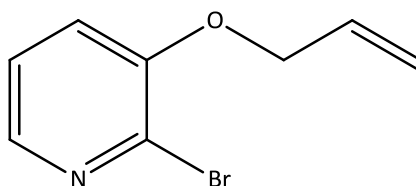
1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.72 – 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 2 H, CH_2), 5.38 – 5.35 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, CH_2), 5.59 – 5.55 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, CH_2), 6.19 – 6.10 (m, 1 H, CH), 7.15 (s, 1 H,

ArH), 7.38 – 7.34 (t, $J = 7.6, 7.4, 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.47 – 7.43 (t, $J = 8.0, 7.6, 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.71 – 7.68 (dd, $J = 6.4, 4.8$ Hz, 2 H, ArH), 8.07 (s, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 69.70 (CH_2), 108.11 (CH), 113.90 (C), 117.95 (CH_2), 124.65 (CH), 126.74 (CH), 126.78 (CH), 126.83 (CH), 129.58 (C), 132.43 (CH), 132.57 (CH), 133.56 (C), 152.60 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1148, 1132, 578 cm^{-1} .

5.8.9 Síntese de 3-(aliloxi)-2-bromopiridina (13h)



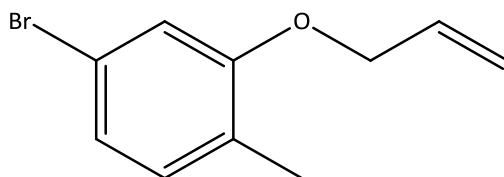
Adicionou-se o composto (**1i**) (1.00 g, 0.0057 mol), o K_2CO_3 (2.36 g, 0.0171 mol) e o brometo de alilo (0.83 g, 0.0068 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13h**) como um óleo amarelo (1.00 g, 82 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.62 – 4.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H, CH_2), 5.34 – 5.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, CH_2), 5.49 – 5.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, CH_2), 6.07 – 5.98 (m, 1 H, CH), 7.13 – 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.20 – 7.16 (dd, $J = 4.8, 4.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.97 – 7.95 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 69.81 (CH_2), 118.55 (CH_2), 120.22 (CH), 123.42 (CH), 131.80 (CH), 133.19 (C), 141.48 (CH), 152.06 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1265, 1203, 530 cm^{-1} .

5.8.10 Síntese de 2-(aliloxi)-4-bromo-1-metilbenzeno (**13i**)



Adicionou-se o composto 5-bromo-2-metilfenol (**1j**) (1.00 g, 0.0053 mol), o K_2CO_3 (2.20 g, 0.0159 mol) e o brometo de alilo (0.77 g, 0.0064 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**13i**) como um óleo amarelo (1.10 g, 91 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.19 (s, 3 H, CH_3), 4.53 – 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 2 H, CH_2), 5.31 – 5.29 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, CH_2), 5.46 – 5.41 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, CH_2), 6.10 – 6.01 (m, 1 H, CH), 6.93 (s, 1 H, ArH), 7.00 (s, 2 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 16.06 (CH_3), 68.98 (CH_2), 114.79 (CH), 117.49 (CH_2), 119.51 (C), 123.43 (CH), 126.09 (C), 131.77 (CH), 133.04 (CH), 157.43 (C) ppm.

IV (NaCl): ν 1265, 504 cm^{-1} .

5.9 Síntese de aldeídos aril-éteres

5.9.1 Procedimentos gerais

i) Oxidação de Lemieux-Johnson

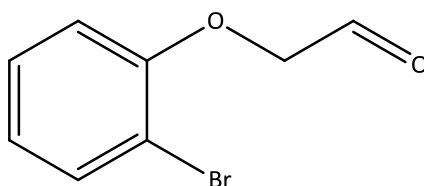
De acordo com a Oxidação de Lemieux-Johnson,¹³⁰ dissolveram-se, num balão de fundo redondo, sob agitação magnética, os compostos (**13**) em Dioxano: H_2O (3:1).

Seguidamente adicionaram-se 10 mol % de OsO_4 e deixou-se a agitar à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionaram-se 2 equivalentes de $NaIO_4$ e deixou-se a agitar durante 18h, monitorizando a reação por CCF. Quando finalizada a reação, adicionou-se H_2O e extraiu-se com EtOAc ($\times 3$). Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorreu-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (5:1), obtendo-se os respetivos aldeídos aril-éteres (**10**).

ii) Variante à oxidação de Lemieux-Johnson

Dissolveu-se, num balão de fundo redondo, sob agitação magnética, os compostos (**13**) em THF:Acetona:H₂O (1:1:1) à temperatura ambiente. Prontamente adicionaram-se 1.31 equivalentes de NMO e 10 mol % de OsO₄, aumentando a temperatura para 120 °C. Deixou-se a agitar durante aproximadamente 48 horas, monitorizando a reação por CCF. Quando atingiu a temperatura ambiente adicionaram-se 10 equivalentes de NaIO₄ dissolvido em H₂O e deixou-se a agitar durante 18 horas.¹³³ Diluiu-se com uma solução saturada de NaCl e extraiu-se com EtOAc (×3). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro. Por fim, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Quando necessário purificar, recorreu-se a uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano: EtOAc (1:1), obtendo-se os respetivos aldeídos aril-éteres (**10**).

5.9.2 Síntese de 2-(2-bromofenoxi)acetaldeído (**10a**)



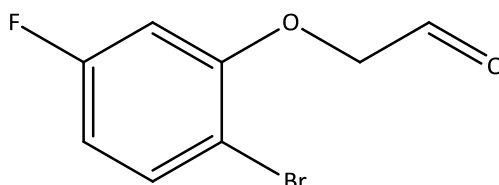
Adicionou-se o composto (**13a**) (i) 0.27 g, 0.0013 mol, ii) 0.20 g, 0.94 mmol), NMO (ii) 0.14 g, 0.0012 mol), o OsO₄ (i) 0.03 g, 0.13 mmol, ii) 0.02 g, 0.09 mmol) e o NaIO₄ (i) 0.56 g, 0.0026 mol, ii) 2.01 g, 0.0094 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10a**) como um sólido oleoso castanho (i) 0.10 g, 36 %, ii) 0.08 g, 40 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.61 (s, 2 H, CH₂), 6.79 – 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 6.93 – 6.89 (t, *J* = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.28 – 7.24 (dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 1 H, ArH), 7.59 – 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 9.90 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 73.72 (CH₂), 112.53 (C), 113.77 (CH), 123.45 (CH), 128.78 (CH), 134.04 (CH), 154.30 (C), 199.07 (CH=O) ppm.

IV (NaCl): ν 2819, 2720, 1681, 1264, 501 cm⁻¹.

5.9.3 Síntese de 2-(2-bromo-5-fluorofenoxi)acetaldeído (**10b**)



Adicionou-se o composto (**13b**) (i) 0.87 g, 0.0038 mol, ii) 0.73 g, 0.0032 mol), o NMO (ii) 0.58 g, 0.0050 mol), o OsO₄ (i) 0.10 g, 0.38 mmol, ii) 0.08 g, 0.32 mmol) e o NaIO₄ (i) 1.63 g, 0.0076 mol, ii) 6.84 g, 0.0320 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10b**) como um sólido amarelo (i) 0.18 g, 20 %, ii) 0.05 g, 7 %), decompõe-se a > 120 °C.

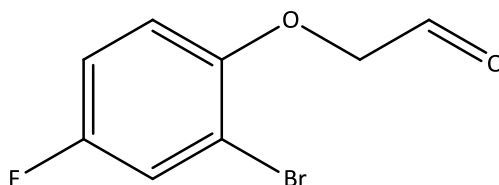
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.61 (s, 2 H, CH₂), 6.55 – 6.52 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1 H, ArH), 6.70 – 6.65 (m, 1 H, ArH), 7.55 – 7.52 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1 H, ArH), 9.89 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 73.63 (CH₂), 101.94, 102.21 (CH), 106.63, 106.66 (C), 109.95, 110.17 (CH), 134.21, 134.30 (CH), 154.97, 155.07 (C), 161.39, 163.85 (C-F), 197.97 (CH=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ¹³C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ¹⁹F, por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 2825, 2726, 1722, 1264, 749 cm⁻¹.

5.9.4 Síntese de 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)acetaldeído (**10c**)



Adicionou-se o composto (**13c**) (i) 1.00 g, 0.0043 mol, ii) 1.11 g, 0.0048 mol), o NMO (ii) 0.66 g, 0.0056 mol), o OsO₄ (i) 0.11 g, 0.43 mmol, ii) 0.12 g, 0.48 mmol) e o NaIO₄ (i) 1.84 g, 0.0086 mol, ii) 10.27 g, 0.0480 mol) de acordo com o procedimento

5. Parte experimental

geral. Obteve-se o composto (**10c**) como um óleo castanho (i) 0.39 g, 39 %, ii) 0.17 g, 15 %).

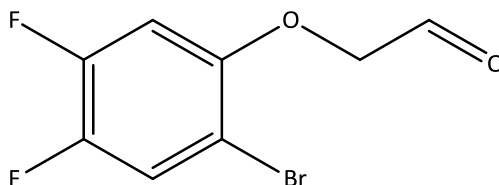
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.59 (s, 2 H, CH_2), 6.79 – 6.76 (dd, J = 4.8, 4.6 Hz, 1 H, ArH), 7.01 – 6.96 (m, 1 H, ArH), 7.35 – 7.33 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H, ArH), 9.88 (s, 1 H, CHO) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 74.55 (CH_2), 112.92, 113.01 (C), 114.83, 114.91 (CH), 114.98, 115.21 (CH), 120.98, 121.24 (CH), 151.02, 151.04 (C), 156.37, 158.81 (C-F), 198.60 (CH=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 2819, 2726, 1681, 1264, 501 cm^{-1} .

5.9.5 Síntese de 2-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)acetaldeído (**10e**)



Adicionou-se o composto (**13e**) (i) 1.00 g, 0.0040 mol, ii) 0.66 g, 0.0027 mol), o NMO (ii) 0.61 g, 0.0052 mol), o OsO_4 (i) 0.10 g, 0.40 mmol, ii) 0.07 g, 0.27 mmol) e o NaIO_4 (i) 1.71 g, 0.0080 mol, ii) 5.78 g, 0.0270 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10e**) como um sólido amarelo (i) 0.17 g, 17 %, ii) 0.23 g, 34 %, p.f. 129.3 -131.4 $^\circ\text{C}$).

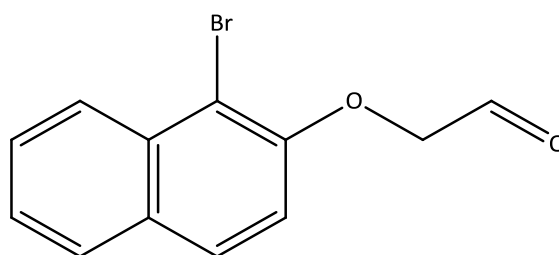
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.60 (s, 2 H, CH_2), 6.71 – 6.67 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1 H, ArH), 7.47 – 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar H), 9.87 (s, 1 H, CHO) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 74.36 (CH_2), 103.75, 103.96 (CH), 106.01, 106.05, 106.08, 106.12 (C), 121.88, 122.08 (CH), 144.04, 144.17, 146.49, 146.62 (C-F), 150.63, 150.66 (C), 148.23, 148.36, 150.71, 150.84 (C-F), 197.59 (CH=O) ppm.

Nota: Na descrição do espetro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há doze sinais a mais no espetro.

IV (NaCl): ν 2820, 2720, 1723, 1265, 1201, 511 cm^{-1} .

5.9.6 Síntese de 2-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]acetaldeído (**10f**)

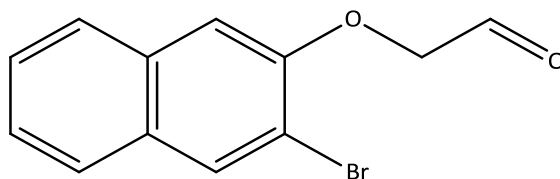


Adicionou-se o composto (**13f**) (i) 1.00 g, 0.0038 mol, ii) 1.05 g, 0.0040 mol), o NMO (ii) 0.58 g, 0.0050 mol), o OsO_4 (i) 0.10 g, 0.38 mmol, ii) 0.10 g, 0.40 mmol) e o NaIO_4 (i) 1.63 g, 0.0076 mol, ii) 8.56 g, 0.040 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10f**) como um sólido laranja (i) 0.25 g, 25 %, ii) 0.59 g, 56 %), p.f. 86.2 – 89.1 $^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.77 (CH_2), 7.16 – 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH), 7.47 – 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, ArH), 7.63 – 7.59 (t, J = 8.0, 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.84 – 7.80 (t, J = 8.8, 7.2, 5.6 Hz, 2 H, ArH), 8.27 – 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH), 9.9 (s, 1 H, CHO) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 74.96 (CH_2), 110.62 (C), 115.36 (CH), 125.34 (CH), 126.61 (CH), 128.23 (CH), 128.28 (CH), 129.44 (CH), 130.70 (C), 133.31 (C), 152.34 (C), 199.14 (CH=O) ppm.

IV (NaCl): ν 2832, 2717, 1729, 512 cm^{-1} .

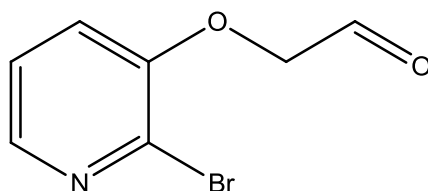
5.9.7 Síntese de 2-[(3-bromonaftalen-2-il)oxi]acetaldeído (10g)

Adicionou-se o composto (**13g**) (i) 0.31 g, 0.0012 mol), o OsO₄ (i) 0.03 g, 0.12 mmol) e o NaIO₄ (i) 0.51 g, 0.0024 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10g**) como um sólido amarelo (i) 0.084 g, 26 %), p.f. 98.9 – 100.1 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.73 (s, 2 H, CH₂), 7.05 (s, 1 H, ArH), 7.43 – 7.39 (t, *J* = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.50 – 7.47 (t, *J* = 7.6, 7.4, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.73 – 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, ArH), 8.12 (s, 1 H, ArH), 9.97 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 73.43 (CH₂), 108.32 (CH), 113.14 (C), 125.35 (CH), 126.85 (CH), 126.89 (CH), 127.17 (CH), 130.09 (C), 130.06 (CH), 133.23 (C), 151.74 (C), 199.11 (CH=O) ppm.

IV (NaCl): ν 2787, 2721, 1721, 1154, 511 cm⁻¹.

5.9.8 Síntese de 2-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]acetaldeído (10h)

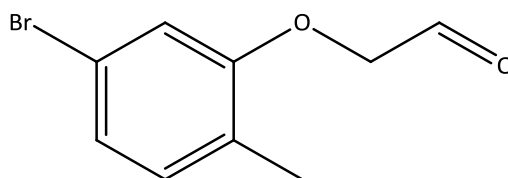
Adicionou-se o composto (**13h**) (i) 1.00 g, 0.0047 mol, ii) 1.01 g, 0.0047 mol), o NMO (ii) 0.72 g, 0.0062 mol), o OsO₄ (i e ii) 0.12 g, 0.47 mmol) e o NaIO₄ (i) 2.01 g, 0.0094 mol, ii) 10.05 g, 0.0470 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10h**) como um sólido amarelo (i) 0.06 g, 6 %, ii) 0.60 g, 59 %, p.f. 78.9 – 79.2 °C).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.67 (CH₂), 7.07 – 7.05 (m, 1 H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 1 H, ArH), 8.07 – 8.06 (m, 1 H, ArH), 9.89 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 73.52 (CH₂), 120.57 (CH), 123.58 (CH), 133.27 (C), 142.87 (CH), 151.39 (C), 197.44 (CH=O) ppm.

IV (NaCl): ν 2786, 2719, 1690, 1128, 507 cm⁻¹.

5.9.9 Síntese de 2-(5-bromo-2-metilfenoxi)acetaldeído (**10i**)



Adicionou-se o composto (**13i**) (i) 1.00 g, 0.0044 mol, ii) 0.94 g, 0.0042 mol), o NMO (ii) 0.68 g, 0.0058 mol), o OsO₄ (i) 0.11 g, 0.44 mmol, ii) 0.11 g, 0.42 mmol) e o NaIO₄ (i) 1.88 g, 0.0088 mol, ii) 8.98 g, 0.0420 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto (**10i**) como um sólido oleoso amarelo (i) 0.33 g, 33 %, ii) 0.25 g, 26 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.14 (s, 3 H, CH₃), 4.57 (s, 2 H, CH₂), 6.80 (s, 1 H, ArH), 7.05 (s, 2 H, ArH), 9.86 (s, 1 H, CHO) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 31.05 (CH₃), 72.91 (CH₂), 114.62 (CH), 119.57 (C), 124.68 (CH), 126.28 (C), 132.29 (CH), 156.40 (C), 198.71 (CH=O) ppm.

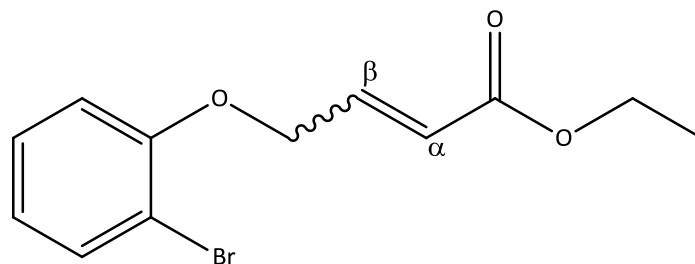
IV (NaCl): ν 2820, 2721, 1739, 1084, 630 cm⁻¹.

5.10 Síntese de enoatos e enamidas (amidas de Weinreb)

5.10.1 Procedimento geral

Num balão de fundo redondo, adicionaram-se, sob atmosfera inerte e sob agitação magnética 1 equivalente dos iletos de fosforo comerciais ((trifenilfosforanilideno)acetato de etilo e *N*-metil-*N*-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida)) e 1.2 equivalentes dos aldeídos aril-éteres (**10**) em DCM seco. Deixou-se a agitar durante 24 horas, monitorizando-se a reação por CCF. Após consumido o material de partida, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Por fim, purificou-se o produto através de uma cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando como eluente Hexano:EtOAc (9:1), obtendo-se os respetivos enoatos (**14**) e enamidas (**15**).

5.10.2 Síntese de (E/Z)-4-(2-bromofenoxi)but-2-enoato de etilo (**14a**)



Adicionou-se o composto (**10a**) (0.12 g, 0.56 mmol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (0.16 g, 0.47 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-(2-bromofenoxi)but-2-enoato de etilo, *E*-(**14a**), como um óleo incolor (0.10 g, 63 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.33 – 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 4.26 – 4.21 (q, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 2 H, CH₂), 4.77 – 4.76 (m, 2 H, CH₂), 6.34 – 6.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH_α), 6.89 – 6.85 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.12 – 7.07 (dt, *J* = 15.6, 4.0, 3.6 Hz, 1 H, CH_β), 7.28 – 7.24 (t, *J* = 8.0, 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.58 – 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 14.34 (CH₃), 60.70 (CH₂), 67.41 (CH₂), 112.39 (C), 113.39 (CH), 122.38 (CH), 122.61 (CH_α), 128.59 (CH), 133.68 (CH), 141.66 (CH_β), 154.48 (C), 166.18 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1307, 1228, 1189, 1128, 1085, 1032, 557 cm⁻¹.

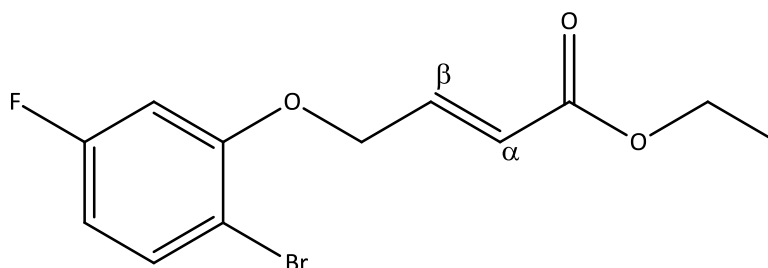
Fração 2: (*Z*)-4-(2-bromofenoxi)but-2-enoato de etilo, *Z*-(**14a**), como um óleo incolor (0.02 g, 13 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.35 – 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 4.25 – 4.20 (q, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 5.25 – 5.24 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 2 H, CH₂), 5.96 – 5.93 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH_α), 6.58 – 6.55 (m, 1 H, CH_β), 6.93 – 6.84 (m, 2 H, ArH), 7.28 – 7.24 (m, 1 H, ArH), 7.57 – 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 14.36 (CH₃), 60.63 (CH₂), 67.44 (CH₂), 112.22 (C), 113.52 (CH), 120.46 (CH_α), 122.30 (CH), 128.63 (CH), 133.63 (CH), 146.39 (CH_β), 154.76 (C), 166.15 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1263, 1085, 706 cm⁻¹.

5.10.3 Síntese de (*E*)-4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (14b)



Adicionou-se o composto (**10b**) (0.13 g, 0.54 mmol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (0.16 g, 0.45 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto *E*-(**14a**) como um óleo incolor (0.10 g, 61 %).

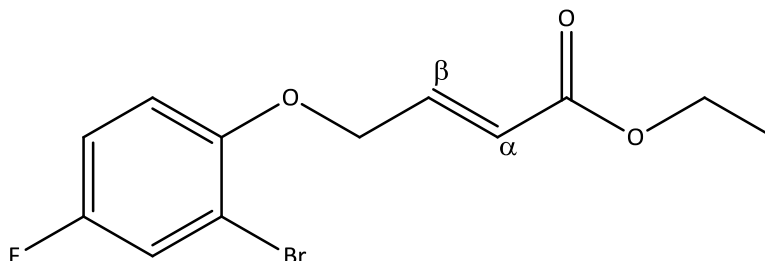
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.32 – 1.25 (t, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 4.25 – 4.19 (q, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 4.71 (s, 2 H, CH₂), 6.31 – 6.27 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, CH_α), 6.62 – 6.58 (t, *J* = 9.6, 8.8, 8.0 Hz, 2 H, ArH), 7.08 – 7.02 (dt, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH_β), 7.50 – 7.46 (t, *J* = 8.0, 7.6, 6.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.31 (CH₃), 60.75 (CH₂), 67.51 (CH₂), 101.51, 101.78 (CH), 106.52, 106.55 (C), 109.08, 109.30 (CH), 122.62 (CH_α), 133.81, 133.91 (CH), 140.82 (CH_β), 155.24, 155.34 (C), 161.43, 163.89 (C-F), 165.97 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ¹³C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ¹⁹F, por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1719, 1308, 1169, 1038, 506 cm⁻¹.

5.10.4 Síntese de (*E*)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (**14c**)



Adicionou-se o composto (**10c**) (0.08 g, 0.34 mmol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (0.10 g, 0.29 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto *E*-(**14c**) como um sólido oleoso preto (0.03 g, 28 %).

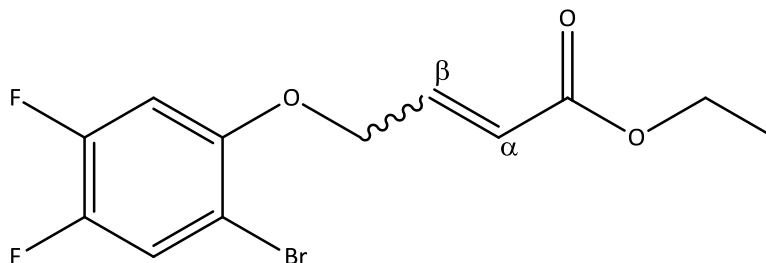
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.32 – 1.29 (t, J = 7.2, 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 4.25 – 4.20 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 4.71 (s, 2 H, CH₂), 6.30 – 6.27 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH _{α}), 6.82 – 6.79 (dd, J = 6.8, 4.8, 4.4 Hz, 1 H, ArH), 7.00 – 6.95 (m, 1 H, ArH), 7.09 – 7.03 (dt, J = 16.0, 4.0, 3.6 Hz, 1 H, CH _{β}), 7.33 – 7.30 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.37 (CH₃), 60.78 (CH₂), 68.27 (CH₂), 112.66, 112.76 (C), 114.10, 114.19 (CH), 114.77, 114.99 (CH), 120.71, 120.96 (CH), 122.57 (CH _{α}), 141.47 (CH _{β}), 151.22, 151.25 (C), 155.93, 158.35 (C-F), 166.14 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espetro ¹³C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ¹⁹F, por isso há dezasseis sinais a mais no espetro.

IV (NaCl): ν 1717, 1307, 1264, 1191, 1086, 1038, 1022, 566 cm⁻¹.

5.10.5 Síntese de (*E/Z*)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (**14e**)



Adicionou-se o composto (**10e**) (0.12 g, 0.47 mmol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (0.14 g, 0.39 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)but-2-enoato de etilo, *E*-(**14e**), como um sólido branco (0.10 g, 66 %), p.f. 59.2 - 62.9 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.35 – 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 4.28 – 4.23 (q, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 4.69 (s, 2 H, CH₂), 6.33 – 6.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CH_α), 6.75 – 6.70 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1 H, ArH), 7.11 – 7.01 (m, 1 H, CH_β), 7.44 – 7.40 (t, *J* = 9.2, 8.8, 8.4 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.20 (CH₃), 60.77 (CH₂), 68.21 (CH₂), 102.97, 103.19 (CH), 105.77, 105.81, 105.84, 105.88 (C), 121.65, 121.85 (CH), 122.76 (CH_α), 140.65 (CH_β), 143.60, 143.73, 146.05, 146.18 (C-F), 148.32, 148.45, 150.80, 150.93 (C-F) 150.96, 150.99, 151.04, 151.07, (C), 165.88 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ¹³C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ¹⁹F, por isso há catorze sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1720, 1310, 1191, 1038, 564 cm⁻¹.

Fração 2: (*Z*)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)but-2-enoato de etilo, *Z*-(**14e**), como um sólido branco (0.01 g, 7 %), p.f. 57.7 - 59.3 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.34 – 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 4.25 – 4.19 (q, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 5.17 (s, 2 H, CH₂), 5.97 – 5.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CH_α), 6.52 – 6.46 (m,

5. Parte experimental

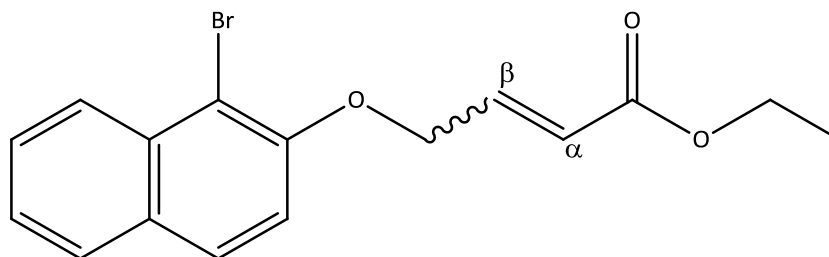
1 H, ArH), 6.81 – 6.76 (dd, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 1 H, CH_β), 7.42 – 7.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.35 (CH₃), 60.79 (CH₂), 68.19 (CH₂), 103.06, 103.28 (CH), 105.44 (C), 121.08 (CH_α), 121.58, 121.79 (CH), 145.10 (CH_β), 145.85, 145.98, 148.37, 148.50, (C-F), 151.25, 151.28, 151.33, 151.36 (C), 150.85, 150.98, 153.77, 153.90 (C-F), 166.08 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ¹³C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ¹⁹F, por isso há onze sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1718, 1308, 1264, 1168, 1038, 575 cm⁻¹.

5.10.6 Síntese de (*E/Z*)-4-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]but-2-enoato de etilo (**14f**)



Adicionou-se o composto (**10f**) (4.31 g, 0.016 mol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (4.65 g, 0.013 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]but-2-enoato de etilo, *E*-(**14f**), como um sólido oleoso amarelo (2.77 g, 51 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.33 – 1.30 (t, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 3 H, CH₃), 4.26 – 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, CH₂), 4.90 – 4.88 (dd, $J = 3.2, 2.4$ Hz, 2 H, CH₂), 6.40 – 6.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_α), 7.16 – 7.11 (dt, $J = 15.6, 4.0$ Hz, 1 H, CH_β), 7.20 – 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.44 – 7.40 (t, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.60 – 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, ArH), 7.80 – 7.78 (m, 2 H, ArH), 8.25 – 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.37 (CH_3), 60.73 (CH_2), 68.46 (CH_2), 109.94 (C), 114.93 (CH), 122.57 (CH_α), 124.86 (CH), 126.44 (CH), 127.99 (CH), 128.18 (CH), 129.14 (CH), 130.28 (C), 133.29 (C), 141.94 (CH_β), 152.47 (C), 166.22 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1305, 1226, 1187, 1150, 1135, 1097, 1061, 1036, 1023, 519 cm^{-1} .

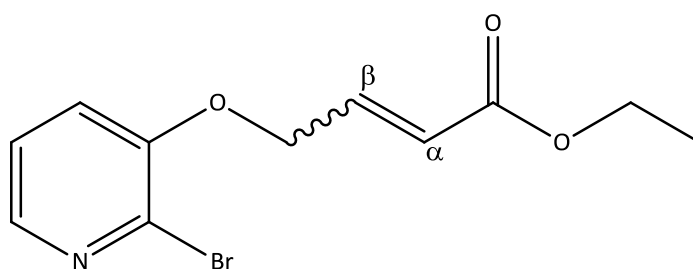
Fração 2: (Z)-4-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]but-2-enoato de etilo, Z-(**14f**), como um sólido oleoso amarelo (1.34 g, 25 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.40 – 1.37 (t, J = 7.2, 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 4.31 – 4.26 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 5.44 (s, 2 H, CH_2), 6.03 – 6.00 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, CH_α), 6.71 – 6.67 (m, 1 H, CH_β), 7.33 – 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH), 7.48 – 7.45 (t, J = 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.65 – 7.61 (t, J = 8.0, 7.6, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 7.87 – 7.83 (m, 2 H, ArH), 8.30 – 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.38 (CH_3), 60.66 (CH_2), 68.40 (CH_2), 109.64 (C), 115.13 (CH), 120.54 (CH_α), 124.68 (CH), 126.39 (CH), 127.90 (CH), 128.19 (CH), 129.12 (CH), 130.16 (C), 133.30 (C), 146.53 (CH_β), 152.78 (C), 166.18 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1304, 1265, 1245, 1225, 1191, 1150, 1135, 1097, 1062, 1035, 1022, 580 cm^{-1} .

5.10.7 Síntese de (E/Z)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]but-2-enoato de etilo (**14h**)



Adicionou-se o composto (**10h**) (0.30 g, 0.0014 mol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (0.41 g, 0.0012 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (E)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]but-2-enoato de etilo, E-(**14f**), como um sólido oleoso amarelo (0.22 g, 56 %).

5. Parte experimental

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.37 – 1.33 (t, J = 7.2, 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 4.30 – 4.24 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 4.83 (s, 2 H, CH_2), 6.35 – 6.31 (dd, J = 16.0, 1.2 Hz, 1 H, CH_α), 7.13 – 7.08 (m, 1 H, CH_β), 7.16 – 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.30 – 7.25 (m, 1 H, ArH), 8.08 – 8.07 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.37 (CH_3), 60.90 (CH_2), 67.58 (CH_2), 120.06 (CH), 123.04 (CH_α), 123.52 (CH), 133.23 (C), 140.47 (CH_β), 142.08 (CH), 151.63 (C), 165.96 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1308, 1203, 1184, 1133, 1090, 1055, 611 cm^{-1} .

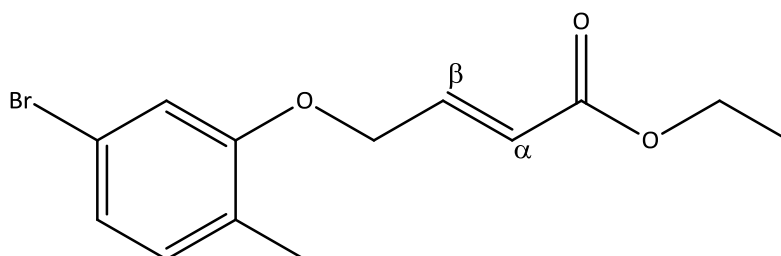
Fração 2: (Z)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]but-2-enoato de etilo, Z-(**14h**), como um sólido oleoso amarelo (0.08 g, 19 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.34 – 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 4.25 – 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2), 5.26 – 5.25 (d, J = 2.0 Hz, 2 H, CH_2), 5.99 – 5.96 (d, J = 11.2 Hz, 1 H, CH_α), 6.56 – 6.50 (m, 1 H, CH_β), 7.26 – 7.16 (m, 2 H, ArH), 8.01 – 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.35 (CH_3), 60.79 (CH_2), 67.45 (CH_2), 120.13 (CH_α), 121.19 (CH), 123.60 (CH), 132.97 (C), 141.58 (CH), 145.00 (CH_β), 151.99 (C), 166.11 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1291, 1265, 1229, 1194, 1131, 1078, 1015, 602 cm^{-1} .

5.10.8 Síntese de (E)-4-(5-bromo-2-metilfenoxi)but-2-enoato de etilo (**14i**)



Adicionou-se o composto (**10i**) (0.10 g, 0.44 mmol) e o (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (0.13 g, 0.37 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto E-(**14i**) como um sólido oleoso preto (0.08 g, 61 %).

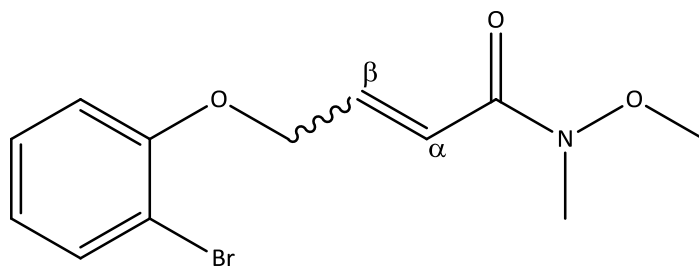
5. Parte experimental

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.38 – 1.35 (t, J = 7.2, 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 2.24 (s, 3 H, CH_3), 4.26 – 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2), 4.70 (s, 2 H, CH_2), 6.15 – 6.11 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, CH_α), 6.90 – 6.89 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, ArH), 6.99 – 6.97 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1 H, ArH), 7.04 (s, 1 H, ArH), 7.15 – 7.10 (m, 1 H, CH_β) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.34 (CH_3), 15.30 (CH_3), 60.70 (CH_2), 67.43 (CH_2), 114.81 (CH), 117.12 (C), 121.80 (CH), 122.62 (CH_α), 125.57 (C), 129.99 (CH), 141.66 (CH_β), 158.62 (C), 166.18 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1308, 1150, 1128, 1076, 566 cm^{-1} .

5.10.9 Síntese de (E/Z)-4-(2-bromofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida (15a)



Adicionou-se o composto (**10a**) (0.10 g, 0.47 mmol) e o *N*-metil-*N*-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.14 g, 0.39 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-(2-Bromofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida, *E*-(**15a**), como um sólido oleoso amarelo (0.07 g, 47 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.26 (s, 3 H, CH_3), 3.70 (s, 3 H, CH_3), 4.75 (s, 2 H, CH_2), 6.84 – 6.81 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 1 H, CH_α), 6.99 – 6.89 (m, 3 H, ArH), 7.10 – 7.04 (dt, J = 15.6, 3.6, 3.2 Hz, 1 H, CH_β), 7.33 – 7.30 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 32.47 (CH_3), 61.98 (CH_3), 67.73 (CH_2), 112.35 (C), 113.46 (CH), 119.84 (CH_α), 122.47 (CH), 128.61 (CH), 133.58 (CH_β), 140.02 (CH), 154.51 (C), 166.28 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1634, 1150, 1128, 1076, 506 cm^{-1} .

5. Parte experimental

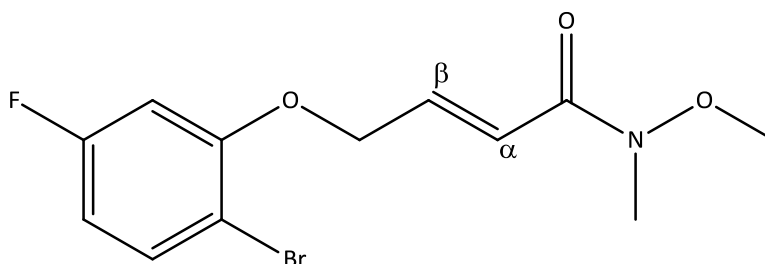
Fração 2: (Z)-4-(2-Bromofenoxi)-N-metil-N-metoxibut-2-enamida, Z-(**15a**), como um sólido oleoso amarelo (0.02 g, 14 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.25 (s, 3 H, CH_3), 3.72 (s, 3 H, CH_3), 5.22 (s, 2 H, CH_2), 6.45 (s, 1 H, CH_α), 6.91 – 6.87 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1 H, CH_β), 6.95 – 6.93 (m, 3 H, ArH), 7.31 – 7.28 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.25 (CH_3), 61.91 (CH_3), 67.70 (CH_2), 112.09 (C), 113.57 (CH), 118.04 (CH_α), 122.07 (CH), 128.61 (CH), 133.49 (CH), 144.46 (CH_β), 154.86 (C), 166.77 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1640, 1128, 1074, 506 cm^{-1} .

5.10.10 Síntese de (E)-4-(2-bromo-5-fluorofenoxi)-N-metil-N-metoxilbut-2-enamida (**15b**)



Adicionou-se o composto (**10b**) (0.13 g, 0.56 mmol) e o N-metil-N-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.17 g, 0.47 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto E-(**15b**) como um sólido branco (0.07 g, 39 %), 78.2 – 81.0 °C.

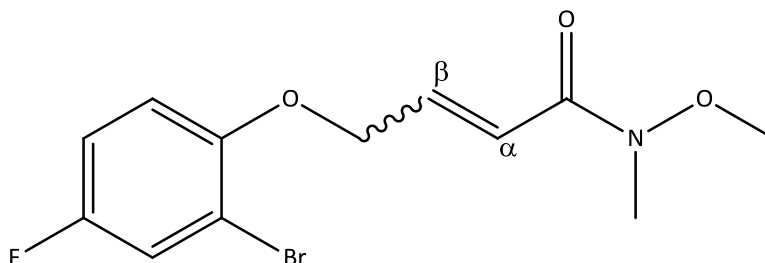
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.26 (s, 3 H, CH_3), 3.70 (s, 3 H, CH_3), 4.76 (s, 2 H, CH_2), 6.63 – 6.59 (t, $J = 9.2, 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.95 – 6.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_α), 7.09 – 7.05 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, CH_β), 7.51 – 7.47 (t, $J = 8.0, 7.2, 6.4$ Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.21 (CH_3), 61.96 (CH_3), 67.95 (CH_2), 101.64, 101.90 (CH), 106.53, 106.57 (C), 108.99, 109.21 (CH), 120.21 (CH_α), 133.74, 133.84 (CH), 139.21 (CH_β), 155.36, 155.46 (C), 161.49, 163.94 (C-F), 166.07 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1634, 1604, 1291, 1170, 1076, 507 cm^{-1} .

5.10.11 Síntese de (*E/Z*)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida (**15c**)



Adicionou-se o composto (**10c**) (0.08 g, 0.34 mmol) e o *N*-metil-*N*-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.10 g, 0.28 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida, *E*-(**15c**), como um sólido oleoso amarelo (0.06 g, 55 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.26 (CH_3), 3.70 (CH_3), 4.75 (CH_2), 6.84 – 6.81 (dd, J = 15.6, 4.4 Hz, 1 H, CH_α), 6.99 – 6.93 (m, 2 H, ArH), 7.10 – 7.08 (dt, J = 15.6, 3.6, 3.2 Hz, 1 H, CH_β), 7.33 – 7.30 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.20 (CH_3), 61.94 (CH_3), 68.51 (CH_2), 112.48, 112.58 (C), 114.03, 114.11 (CH), 114.72, 114.95 (CH), 119.92 (CH_α), 120.55, 120.80 (CH), 139.99 (CH_β), 151.21, 151.24 (C), 155.75, 158.19 (C-F), 166.18 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1635, 1265, 1192, 1076, 512 cm^{-1} .

Fração 2: (*Z*)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida, *Z*-(**15c**), como um sólido oleoso preto (0.03 g, 27 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.25 (s, 3 H, CH_3), 3.72 (s, 3 H, CH_3), 5.22 (s, 2 H, CH_2), 6.45 (s, 1 H, CH_α), 6.91 – 6.88 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1 H, CH_β), 6.95 – 6.93 (m, 2 H, ArH), 7.31 – 7.28 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

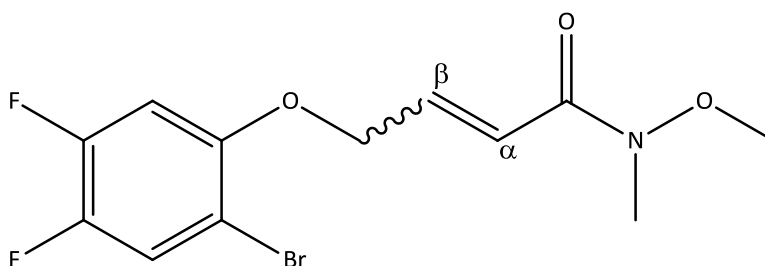
5. Parte experimental

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 31.05 (CH_3), 61.93 (CH_3), 68.35 (CH_2), 112.10, 112.20 (C), 113.99, 114.07 (CH), 114.69, 114.91 (CH), 118.21 (CH_α), 120.44, 120.69 (CH), 144.09 (CH_β), 151.52, 151.55 (C), 155.58, 157.99 (C-F), 207.21 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há seis sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1635, 1265, 1076, 1014, 503 cm^{-1} .

5.10.12 Síntese de (*E/Z*)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida (**15e**)



Adicionou-se o composto (**10e**) (0.12 g, 0.48 mmol) e o *N*-metil-*N*-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.15 g, 0.40 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida, *E*-(**15e**), como um sólido branco (0.07 g, 44 %), p.f. 70.1 – 71.9 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.24 (s, 3 H, CH_3), 3.69 (s, 3 H, CH_3), 4.72 (s, 2 H, CH_2), 6.76 – 6.71 (dd, J = 11.2, 7.2 Hz, 1 H, ArH), 6.90 – 6.86 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH_α), 7.06 – 7.00 (dt, J = 15.6, 3.6, 3.2 Hz, 1 H, CH_β), 7.41 – 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29.76 (CH_3), 61.95 (CH_3), 68.63 (CH_2), 103.04, 103.26 (CH), 105.63, 105.67, 105.70, 105.74 (C), 120.27 (CH_α), 121.53, 121.74 (CH), 139.09 (CH_β), 143.44, 143.57, 145.88, 146.01 (C-F), 148.28, 148.41, 150.75, 150.88, (C-F), 150.99, 151.01, 151.06, 151.09 (C), 165.94 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há catorze sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1635, 1265, 1076, 506 cm^{-1} .

Fração 2: (Z)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenoxi)-N-metil-N-metoxibut-2-enamida, Z-(**15e**), como um óleo incolor (0.05 g, 31 %).

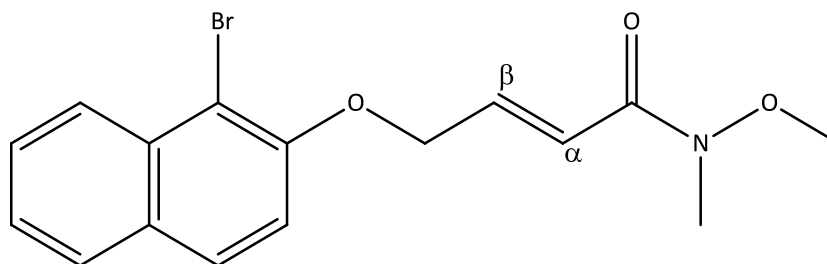
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.25 (s, 3 H, CH_3), 3.72 (s, 3 H, CH_3), 5.21 (s, 2 H, CH_2), 6.43 – 6.38 (m, 1 H, ArH), 6.49 – 6.47 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, CH_α), 6.85 – 6.81 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1 H, CH_β), 7.4 – 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29.84 (CH_3), 61.97 (CH_3), 68.47 (CH_2), 103.09, 103.31 (CH), 105.27, 105.31, 105.34, 105.38, (C), 118.71 (CH_α), 121.44, 121.64 (CH), 143.13 (CH_β), 143.27, 143.40, 145.70, 145.83 (C-F), 148.38, 148.51, 150.85, 150.98, (C-F), 151.38, 151.41, 151.46, 151.49 (C), 166.57 (C=O) ppm.

Nota: Na descrição do espectro ^{13}C RMN, os sinais extras presentes têm origem no acoplamento com o fluor. Há seis carbonos acoplados com os ^{19}F , por isso há catorze sinais a mais no espectro.

IV (NaCl): ν 1634, 1265, 1076, 517 cm^{-1} .

5.10.13 Síntese de (E)-4-[(1-bromonaftalen-2-il)oxi]-N-metil-N-metoxibut-2-enamida (**15f**)



Adicionou-se o composto (**10f**) (0.59 g, 0.0022 mol) e o N-metil-N-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.67 g, 0.0018 mol) de acordo com o

5. Parte experimental

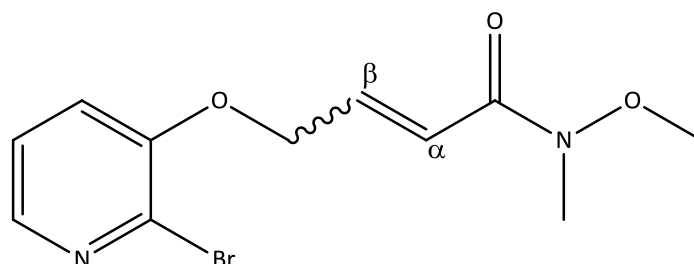
procedimento geral. Obteve-se o composto *E*-(**15f**) como um sólido amarelo (0.49 g, 64 %), p.f. 59.3 – 59.6 °C.

¹H RMN (Acetona-d₆, 400 MHz): δ 3.19 (s, 3 H, CH₃), 3.71 (s, 3 H, CH₃), 5.07 (s, 2 H, CH₂), 7.10 – 7.00 (q, J = 6.8, 11.2, 11.6, 16.0 Hz, 2 H, CH_α, ArH), 7.51 – 7.44 (dd, J = 7.6, 9.2, 18.8 Hz, 2 H, CH_β, ArH), 7.65 – 7.61 (t, J = 7.2, 7.6, 8.0, 1 H, ArH), 7.98 – 7.90 (dd, J = 8.0, 9.2, 25.2 Hz, 2 H, ArH), 8.21 – 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (Acetona-d₆, 100 MHz): δ 32.30 (CH₃), 62.14 (CH₃), 69.21 (CH₂), 109.17 (C), 115.93 (CH_α), 120.78 (CH), 125.35 (CH), 126.40 (CH), 128.74 (CH), 129.11 (CH), 130.12 (CH), 130.92 (C), 133.79 (C), 140.90 (CH_β), 153.59 (C), 166.38 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1626, 1225, 1150, 1135, 1108, 1086, 519 cm⁻¹.

5.10.14 Síntese de (*E/Z*)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-*N*-metil-*N*-metoxi-2-enamida (**15h**)



Adicionou-se o composto (**10h**) (0.30 g, 0.0014 mol) e o *N*-metil-*N*-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.42 g, 0.0011 mol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se:

Fração 1: (*E*)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-*N*-metil-*N*-metoxibut-2-enamida, *E*-(**15f**), como um sólido amarelo (0.29 g, 69 %), p.f. 71.6 – 73.1 °C,

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.04 (s, 3 H, CH₃), 3.49 (s, 3 H, CH₃), 4.62 (s, 2 H, CH₂), 6.79 – 6.75 (d, J = 14.8 Hz, 1 H, CH_α), 6.93 – 6.87 (m, 1 H, CH_β), 7.02 – 6.98 (m, 2 H, ArH), 7.80 – 7.75 (m, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 30.96 (CH₃), 61.40 (CH₃), 67.27 (CH₂), 119.66 (CH_α), 123.13 (CH), 127.98 (CH), 131.50 (CH), 132.52 (C), 138.41 (CH_β), 150.92 (C), 166.26 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1634, 1265, 1074, 512 cm⁻¹.

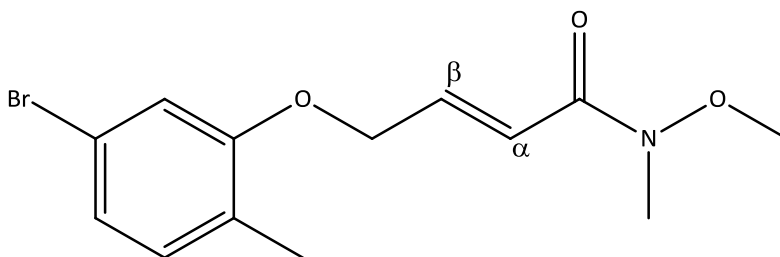
Fração 2: (Z)-4-[(2-bromopiridin-3-il)oxi]-N-metil-N-metoxibut-2-enamida, Z- (**15h**), como um sólido beje (0.04 g, 10 %), p.f. 72.3 – 73.0 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.25 (s, 3 H, CH₃), 3.72 (s, 3 H, CH₃), 5.28 (s, 2 H, CH₂), 6.51 – 6.41 (m, 2 H, CH_{α-β}), 7.26 – 7.18 (m, 1 H, ArH), 7.98 – 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, ArH) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 30.95 (CH₃), 61.89 (CH₃), 67.60 (CH₂), 118.71 (CH_α), 120.06 (CH), 123.51 (CH), 132.83 (C), 141.34 (CH), 142.84 (CH_β), 151.95 (C), 166.45 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1635, 1265, 1076, 521 cm⁻¹.

5.10.15 Síntese de (E)-4-(5-bromo-2-metilfenoxi)-N-metil-N-metoxibut-2-enamida (**15i**)



Adicionou-se o composto (**10i**) (0.1 g, 0.44 mmol) e o N-metil-N-metoxi(trifenilfosforanilideno)acetamida (0.13 g, 0.37 mmol) de acordo com o procedimento geral. Obteve-se o composto E-(**15i**) como um óleo amarelo (0.04 g, 32 %)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.20 (s, 3 H, CH₃), 3.26 (s, 3 H, CH₃), 3.67 (s, 3 H, CH₃), 4.70 (s, 2 H, CH₂), 6.79 – 6.75 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, CH_α), 6.90 (s, 1 H, ArH), 6.99 (s, 2 H, ArH), 7.10 – 7.05 (dt, J = 15.6, 3.6, 3.2 Hz, 1 H, CH_β) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 15.95 (CH₃), 32.43 (CH₃), 61.88 (CH₃), 67.17 (CH₂), 114.71 (CH_α), 119.53 (C), 119.68 (CH), 123.81 (CH), 125.99 (C), 131.89 (CH), 140.46 (CH_β), 156.89 (C), 166.10 (C=O) ppm.

IV (NaCl): ν 1631, 1131, 507 cm⁻¹.

6. Tentativa de borilação das cetonas aril-éteres, dos aldeídos aril-éteres e enoatos

6.1 Procedimento geral

i) Com um catalisador de paládio

A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionou-se o catalisador de paládio, o ligando (fosfina), o substrato (**3**), (**10**) ou (**14**), a base e a fonte de boro em THF, 1,4-dioxano ou DMSO e deixou-se a agitar entre 70 e 130 °C (dependendo do solvente) durante 18 horas, monitorizando a reação por CCF. De seguida, parou-se a reação e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente. Nomeadamente:

- a) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 mol %), NEt_3 (3.0 eq.), HBpin (1.0 eq.), THF ou 1,4-dioxano (70 a 110 °C), extraiu-se a fase orgânica com H_2O e EtOAc ($\times 3$), adicionou-se H_2O e extraiu-se a fase orgânica com EtOAc. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida;
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol %), CyJohnPhos (16 mol %), KOAc (2.4 eq.), B_2pin_2 (1.2 eq.), e 1,4-dioxano (130 °C); $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})$ (1 mol %), SPhos (4 mol %), NEt_3 (3.0 eq.), HBpin (1.5 eq.) e 1,4-dioxano (110 °C), adicionou-se à reação EtOAc e procedeu-se à filtração da mistura usando um filtro de placa porosa contendo celite compressa (1 - 2 cm). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida;
- b) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3 mol %), KOAc (3.0 eq.), B_2pin_2 (1.1 eq.), DMSO (80 °C); $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 mol %), KOAc (3.0 eq.), Bis(neopentilglicolato)diboro (1.2 eq.), Dioxano (80 °C), adicionou-se H_2O e extraiu-se a fase orgânica com EtOAc. Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl. Secou-se a mesma com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

ii) Com um catalisador de irídio

A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionaram-se 0.1 mol % de $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$, 0.2 mol % de BBBPY, a cetona aril-éter (**3**), e 0.7 equivalentes de B_2pin_2 em THF e deixou-se a agitar a 80 °C durante 18 horas, monitorizando a reação por CCF. De seguida, parou-

se a reação e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente. Adicionaram-se 5.7 equivalentes de KHF_2 e H_2O . Deixou-se a reação a agitar durante 5 horas à temperatura ambiente. Posteriormente evaporou-se o THF e a H_2O num evaporador rotativo. De seguida, adicionou-se acetona e evaporou-se a mesma sob pressão reduzida. Adicionou-se hexano e evaporou-se o mesmo a 60 °C. Por fim, adicionou-se EtOAc e deixou-se a agitar durante 24 h. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

7. Tentativa de adição nucleófila intramolecular

7.1 Procedimento geral

i) Com um catalisador de paládio

A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionou-se o catalisador de paládio, o ligando (fosfina ou piridina), a cetona aril-éter (**3a**), a base em THF, DMF ou 1,4-dioxano e deixou-se a agitar entre temperatura ambiente e 135 °C (dependendo do solvente) durante 18 a 48 horas, monitorizando a reação por CCF. De seguida, parou-se a reação e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente. Nomeadamente:

- $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol %), Cs_2CO_3 (3.0 eq.), THF (70 °C, 20 h); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mol %), K_2CO_3 (6.0 eq.), 1,4-dioxano (t.a., 48 h); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %), K_2CO_3 (6.0 eq.), 1,4-dioxano (t.a., 48 h), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), bpy (10 mol %), K_2CO_3 (6.0 eq.) ou NEt_3 (2.0 eq.), 1,4-dioxano (100 °C, 18 a 20 h) adicionou-se uma solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se a fase orgânica com DCM. De seguida lavou-se a fase orgânica com NaOH (1 M). Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida;
- $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (10 mol %), PPh_3 (25 mol %), K_2CO_3 (3.0 eq.), 1,4-dioxano (120 °C, 18 h); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol %), XantPhos (10 mol %), Cs_2CO_3 (3.0 eq.), THF (110 °C, 21 h), adicionou-se H_2O e extraiu-se a fase orgânica com EtOAc. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida;
- $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), PPh_3 (20 mol %), KOtBu ou K_3PO_4 (3.0 eq.), THF (70 °C, 16 a 23 h); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mol %), Cs_2CO_3 (3.0 eq.), THF (70 °C, 16 h); dilui-se com éter e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO_3 . Extraíu-se a fase

5. Parte experimental

orgânica com éter. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida;

- d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), PCy_3 (10 mol %), hexan-1-ol (5.0 eq.), DMF (135 °C, 23 h), adicionou-se H_2O e extraiu-se com éter. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida;
- e) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), DPEPhos (7.5 eq.), Cs_2CO_3 (1.4 eq.), tolueno (110 °C, 18 h); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol %), DPEPhos (6.0 eq.), Cs_2CO_3 (2.2 eq.), tolueno (110 °C, 18 h), dilui-se com éter e filtrou-se a mistura usando um filtro de placa porosa contendo celite compressa (1 - 2 cm). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

ii) Com um catalisador de ródio

A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionou-se o catalisador de ródio (1.5 – 5 mol %), o ligando (3.3 mol %), a cetona aril-éter (**3a**), (**3f**), a base (3.0 – 6.0 eq.) em tolueno, 1,4-dioxano ou THF e deixou-se a agitar entre 50 e 110 °C (dependendo do solvente) durante 14 a 72 horas, monitorizando a reação por CCF. De seguida, parou-se a reação e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se à reação EtOAc e procedeu-se à filtração da mistura usando um filtro de placa porosa contendo celite compressa (1 - 2 cm). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

À exceção das condições: $\text{Rh}[\text{COD}]\text{Cl}_2$ (2 mol %), K_2CO_3 (3.0 eq.), tolueno (100 °C, 14h), adicionou-se HCl (aq.) (3 M) e extraiu-se com DCM. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

iii) Com um catalisador de ruténio

A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionou-se o catalisador de ruténio (5 mol %), o DPEPhos (3.3 mol %), a cetona aril-éter (**3a**), o K_2CO_3 (3.0 eq.) em 1,4-dioxano e deixou-se a agitar a 110 °C durante 20 horas, monitorizando a reação por CCF. De seguida, parou-se a reação e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente.

Posteriormente, adicionou-se à reação EtOAc e procedeu-se à filtração da mistura usando um filtro de placa porosa contendo celite compressa (1 - 2 cm). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

8. Tentativa da reação de Mizoroki-Heck intramolecular

8.1 Procedimento geral

A reação foi realizada sob uma atmosfera de nitrogénio utilizando um reator de carrossel Radleys® de 12 posições. Adicionou-se o catalisador de paládio (2-10 mol %), o ligando (4-22 mol %), os enoatos *E*-(**14f**), *E*-(**14a**) ou as enamidas *E*-(**15a**), a base (2.0-4.0 eq.) em DMF, etilenoglicol, THF, clorofórmio ou MeCN:H₂O (10:1) e deixou-se a agitar entre 80 e 130 °C durante 24 a 96 horas, monitorizando a reação por CCF. De seguida, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e recorreu-se à cromatografia líquida de coluna com sílica-gel usando um eluente adequado para cada reação.

6. Referências bibliográficas

1. Bates, R. *Organic Synthesis Using Transition Metals*, 2ª Edição, Wiley, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, Reino Unido, **2012**.
2. Cadet de Gassicourt. Suite d'Expériences nouvelles sur l'Encre sympathique de M. Hellot qui peuvent servir à l'analyse du Cobolt; et Histoire d'une liqueur fumante, tirée de l'Arsenic. *Tome Troisième*, **1760**, MDCCLX, 623.
3. Elschenbroich, C. *Organometallics: A Concise Introduction*, 3ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Alemanha **2006**.
4. Frankland, E. On the Isolation of the Organic Radicals. *J. Chem. Soc.*, **1850**, vol. 2, 263 – 264.
5. Grignard, V. Several new organometallic compounds of magnesium and their use for synthesis of alcohols and hydrocarbons. *Compt. Rend.*, **1900**, vol. 30, 1322.
6. Seyferth, D. The grignard reagents. *Organometallics*, **2009**, vol. 28, 1598–1605.
7. Sabatier, P. & Senderens, J. B. Action of hydrogen on acetylene in presence of nickel. *Compt. Rend.*, **1899**, vol. 128, 1179.
8. Wang, Z. Sabatier-Senderens Reduction em *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Volume 3, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, EUA, **2010**.
9. Fischer, E. O. & Pfab, W. Zur Kristallstruktur der Di-Cyclopentadienyl-Verbindungen des zweiwertigen Eisens, Kobalts und Nickels. *Z. Naturforsch.*, **1952**, vol. B7, 377 – 379.
10. Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M. C. & Woodward, R. B. The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, vol. 74, 2125–2126.
11. Werner, H. At Least 60 Years of Ferrocene: The Discovery and Rediscovery of the Sandwich Complexes. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2012**, vol. 51, 6052–6058.
12. Berzelius, J. J. Quelques Idées sur une nouvelle Force agissant dans les Corps Organiques. *Ann Chim Phys*, **1836**, vol. 61, 146.
13. Califano, S. Kinetics and Chemical Equilibrium em *Pathways to Modern Chemical Physics*, XII, Springer, Berlim, Alemanha, **2012**.
14. Beller, M. & Bolm, C. Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, 2ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemanha, **2004**.
15. Davy, H. Some New Experiments and Observations on the Combustion of Gaseous Mixtures, with an Account of a Method of Preserving a Continued Light in Mixtures of Inflammable Gases and Air without Flame. *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1817**, vol. 107, 77 – 85.
16. Hunt, L. B. Sir Humphry Davy on Platinum: A Footnote to the Bicentenary Celebrations. *Platin. Met. Rev.*, **1979**, vol. 23, 29 – 31.
17. Falbe, F. & Bahrmann, H. Homogene Katalyse: Homogeneous Transition-metal Catalysis a Gentle Art em *Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium*, Wiley-VCH, Nova Iorque, EUA, **1981**.
18. Smidt, J. *et al.* Katalytische Umsetzungen von Olefinen an Platinmetall-Verbindungen Das Consortium-Verfahren zur Herstellung von Acetaldehyd. *Angew. Chemie*, **1959**, vol. 71, 176 – 182.
19. Jira, R. Acetaldehyde from Ethylene-A Retrospective on the Discovery of the

- Wacker Process. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2009**, vol. 48, 9034 – 9037.
20. Alves, F. E., Silva, P. P. & Guerra, W. Metais do Grupo da Platina: História, Propriedades e Aplicações. *Sociedade Portuguesa de Quimica*, **2010**, vol. 31, 27 – 33.
 21. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, 1ª Edição, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, Reino Unido, **2004**.
 22. Negishi, E., Copéret, C., Ma, S., Liou, S.-Y. & Liu, F. Cyclic Carbopalladation. A Versatile Synthetic Methodology for the Construction of Cyclic Organic Compounds. *Chem. Rev.*, **1996**, vol. 96, 365 – 394.
 23. Zeni, G. & Larock, R. C. Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed oxidative addition. *Chem. Rev.*, **2007**, vol. 107, 303.
 24. Kolbe, H. Beiträge zur Kenntniss der gepaarten Verbindungen. *Annalen*, **1845**, vol. 54, 145 – 188.
 25. Nicolaou, K. C., Bulger, P. G. & Sarlah, D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2005**, vol. 44, 4442 – 4489.
 26. Bäckvall, J.-E. Palladium-Catalyzed Cross Couplings in Organic Synthesis - Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010. *K. Vetenskapsakademien - R. Swedish Acad. Sci.*, **2010**, vol. 50005, 1 – 12.
 27. Crabtree, R. H. *The organometallic chemistry of the transition metals*, 4ª Edição, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, EUA, **2005**.
 28. Meijera, A. de & Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 4ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH, Hoboken, EUA, **2004**.
 29. Tamao, K., Sumitani, K. & Kumada, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, vol. 94, 4374 – 437.
 30. Corriu, R. J. P. & Masse, J. P. Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, vol. 3, 144a.
 31. Terao, J., Watanabe, H., Ikumi, A., Kuniyasu, H. & Kambe, N. Nickel-catalyzed cross-coupling reaction of Grignard reagents with alkyl halides and tosylates: Remarkable effect of 1,3-butadienes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, vol. 124, 4222 – 4223.
 32. Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J. & Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2012**, vol. 51, 5062 – 5085.
 33. Milstein, D. & Stille, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, vol. 100, 3636 – 3638.
 34. Sonogashira, K., Tohda, Y. & Hagihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodo arenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, vol. 16, 4467 – 4470.
 35. Negishi, E., Valente, L. F. & Kobayashi, M. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of homoallylic or homopropargylic organozincs with alkenyl halides as a new selective route to 1,5-dienes and 1,5-enynes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, vol. 102, 3298 – 3299.

6. Referências bibliográficas

36. Heck, R. F. Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, vol. 90, 5518 – 5526.
37. Miyaura, N., Yamada, K. & Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, vol. 20, 3437 – 3440.
38. Mizoroki, T., Mori, K. & Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, vol. 44, 581 – 581.
39. ScienceDirect. (2016). Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/>. (Acedido: 16 de Junho 2016)
40. Willis, M. C., Taylor, D. & Gillmore, A. T. Palladium-catalyzed intramolecular O-arylation of enolates: Application to benzo[b]furan synthesis. *Org. Lett.*, **2004**, vol. 6, 4755 – 4757.
41. Quan, L. G., Lamrani, M. & Yamamoto, Y. Intramolecular Nucleophilic Addition of Aryl Bromides to Ketones Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, vol. 22, 4827 – 4828.
42. Solé, D., Mariani, F. & Fernández, I. Synthesis of Isoquinolin-4-ols by Palladium-Catalysed Intramolecular Nucleophilic Addition of Aryl Iodides to Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, vol. 356, 3237 – 3243.
43. Viana, H. R. M. Studies on the Catalytic Intramolecular Arylation Continuous Flow Systems Studies on the Catalytic Intramolecular Arylation: Application of Continuous Flow Systems (tese de doutoramento). Évora: Departamento de Química, Universidade de Évora, **2015**.
44. Peixoto, D. A. S. Arilação Intramolecular Catalítica de Iminas e Análogos – Potenciais Fármacos para as Doenças Neurodegenerativas (tese de doutoramento). Évora: Departamento de Química, Universidade de Évora, **2015**.
45. Fujioka, T., Nakamura, T., Yorimitsu, H. & Oshima, K. Cobalt-Catalyzed Intramolecular Heck-Type Reaction of 6-Halo-1-hexene Derivatives. *Org. Lett.*, **2002**, vol. 4, 2257 – 2259.
46. Gibson, S. E. & Middleton, R. J. The intramolecular Heck reaction. *Contemp. Org. Synth.*, **1995**, vol. 3, 447 – 471.
47. Mori, M., Chiba, K. & Ban, Y. New synthesis of indoles and isoquinolines by intramolecular palladium-catalyzed reactions of aryl halides with olefinic bonds. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, vol. 18, 1037 – 1040.
48. Mori, M. & Ban, Y. Reactions and syntheses with organometallic compounds. X. The intramolecular cyclization using arylpalladium complexes for generation of nitrogen-heterocycles. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, vol. 20, 1133 – 1136.
49. Terpkko, M. O. & Heck, R. F. Rearrangement in the palladium-catalyzed cyclization of .alpha.-substituted N-acryloyl-o-bromoanilines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, vol. 101, 5281 – 5283.
50. Larock, R. C. & Babu, S. Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, vol. 28, 5291 – 5294.
51. Negishi, E., Nguyen, T. & O'Connor, B. Synthesis of benzofurans, tetrahydrobenzopyrans, and related cyclic ethers via cyclic carbopalladation. *Heterocycles*, **1989**, vol. 10, 94 – 98.

52. Lautens, M., Tayama, E. & Herse, C. Palladium-Catalyzed Intramolecular Coupling between Aryl Iodides and Allyl Moieties via Thermal and Microwave-Assisted Conditions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, vol. 127, 72 – 73.
53. Yue, G., Lei, K., Hirao, H. & Zhou, J. S. Palladium-Catalyzed Asymmetric Reductive Heck Reaction of Aryl Halides. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2015**, vol. 54, 6531 – 6535.
54. Jaseer, E. A., Prasad, D. J. C., Dandapat, A. & Sekar, G. Metal Catalyzed Cross Coupling Reaction in Organic Synthesis. *Catal. Pet. Refin. Petrochemicals*, 21^o Simpósio Annual de Saudi, Japan, **2011**.
55. Burke, A. J. Recent advances in metal catalyzed intramolecular aryl additions – accessing bioactive molecules. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, vol. 57, 1197 – 1204.
56. Evans, J. M., Fake, C. S., Hamilton, T. C., Poyser, R. H. & Watts, E. A. Synthesis and antihypertensive activity of substituted trans-4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ols. *J. Med. Chem.*, **1983**, vol. 26, 1582 – 1589.
57. Bonsignore, L., Loy, G., Secci, D. & Calignano, A. Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, vol. 28, 517 – 520.
58. Infarmed. Folheto Informativo: Informação para o utilizador. (**2012**). Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=332&tipo_documento=fi (Acedido a 18 de Junho de 2016).
59. Rahman, M. A., Biswas, S., Bala, V., Shill, A. K. & Bose, U. Antidiarrhoeal and Antinociceptive Activities of Leafs Avicennia Alba. *Pharmacologyonline*, **2011**, vol. 1, 492 – 500.
60. Nagao, T., Sadoshima, S., Kamouchi, M. & Fujishima, M. Cromakalim dilates rat cerebral arteries in vitro. *Stroke*, **1991**, vol. 22, 221 – 224.
61. Hirsh, J., Fuster, V., Anell, J. & Halperin, J.L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, **2003**, vol. 41, 1633 – 1652.
62. NCBI. PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. (Acedido 17 de Junho de 2016)
63. Katritzky, A. R., Fali, C. N. & Li, J. General Synthesis of Polysubstituted Benzo[b]furans. *J. Org. Chem.*, **1997**, vol. 62, 8205 – 8209.
64. Funicello, M., Cerminara, I. & Chiummiento, L. Heterocycles for Alzheimer Disease : 4- and 5-Substituted Benzothiophenes as Starting Scaffold in the Construction of Potential New Inhibitors of BACE 1. *Medicinal chemistry*, **2016**, vol. 6, 377 – 384.
65. Hamulakova, S. *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel tacrine derivatives and tacrine-coumarin hybrids as cholinesterase inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2014**, vol. 57, 7073 – 7084.
66. Alcolea-Palafox, M. *et al.* Research strategies developed for the treatment of alzheimer's disease. Reversible and pseudo-irreversible inhibitors of acetylcholinesterase: Structure-activity relationships and drug design. *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease*, **2014**, 426 – 477.

6. Referências bibliográficas

67. Anand, P. & Singh, B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch. Pharm. Res.*, **2013**, vol. 36, 375 – 399.
68. Alloul, K. *et al.* Alzheimer's disease: a review of the disease, its epidemiology and economic impact. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **1998**, vol. 27, 189 – 221.
69. Dubey, S. K., Kharbanda, M., Dubey, S. K. & Mathela, C. S. A new commercially viable synthetic route for donepezilo hydrochloride: anti-Alzheimer's drug. *Chem. Pharm. Bull.*, **2010**, vol. 58, 1157 – 1160.
70. Marco-Contelles, J., do Carmo Carreiras, M., Rodríguez, C., Villarroja, M. & García, A. G. Synthesis and pharmacology of Galantamine. *Chem. Rev.*, 2006, vol. 106, 116 – 133.
71. Watkins, P. B. *et al.* Hepatotoxic Effects of Tacrine Administration in Patients With Alzheimer's Disease. *JAMA*, **1994**, vol. 271, 992 – 998.
72. Cagniant, P. & Cagniant, D. em *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1975**, vol. 18, 337 – 482.
73. Martorana, A. *et al.* Heterocyclic scaffolds for the treatment of Alzheimer's Disease. *Curr. Pharm. Des.*, 2016, vol. 22, 1.
74. Perry, G., Zhun, X., Smith, M. A., Sorensen, A. & Avila, J. *Alzheimer's Disease: Advances for a New Century*, Volume 3, IOS Press BV, Nieuwe Hemweg, Amesterdão, **2013**.
75. Kazemi, M., Noori, Z., Kohzadi, H., Sayadi, M. & Kazemi, A. A mild and efficient procedure for the synthesis of ethers from various alkyl halides. *Iran. Chem. Commun.*, **2013**, vol. 98, 43 – 50.
76. Williamson, A. Ueber die Theorie der Aetherbildung. *Ann. der Chemie und Pharm.*, **1851**, vol. 77, 37 – 49.
77. Shen, X., Neumann, C. N., Kleinlein, C., Goldberg, N. W. & Ritter, T. Alkyl aryl ether bond formation with phenofluor. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2015**, vol. 54, 5662 – 5665.
78. Wypych, G. *Handbook of Solvents*, 2ª Edição, ChemTec Publishing, Toronto, Canada, **2014**.
79. Reichardt, C. & Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemanha, **2011**.
80. Oae, S. Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions on Nitrogen Atom. *Chem. Lett.*, **1974**, 621 – 624.
81. Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*, 1ª Edição, Academic Press., Cambridge, MA, **2002**.
82. Tojo, G. & Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer Science + Business Media, Inc., Nova Iorque, EUA, **2006**.
83. Corey, E. J. & Suggs, J. W. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, vol. 16, 2647 – 2650.
84. Burke, S. D. & Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents*, 1ª Edição, Wiley, Chichester, Reino Unido, **1999**.
85. Vollhardt, F. P. C. & Schore, N. E. *Organic Chemistry: Structure and Function*, 5ª Edição, W. H. Freeman, Nova Iorque, Inglaterra, **2003**.
86. AL-Hamdany, A. J. & Jihad, T. W. Oxidation of Some Primary and Secondary

- Alcohols Using Pyridinium Chlorochromate. *Tikrit J. Pure Sci.*, **2012**, vol. 17, 72 –76.
87. Billingsley, K. L. & Buchwald, S. L. An improved system for the palladium-catalyzed borylation of aryl halides with pinacol borane. *J. Org. Chem.*, **2008**, vol. 73, 5589 – 5591
88. Candeias, N. R., Montalbano, F., Cal, P. M. S. D. & Gois, P. M. P. Boronic Acids and Esters in the Petasis-Borono Mannich Multicomponent Reaction. *Chem. Rev.*, **2010**, vol. 110, 6169 – 6193.
89. Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications, Name Reactions*, 3ª Edição, Springer, Berlim, Alemanha, **2009**.
90. Molander, G. A., Cavalcanti, L. N. & Garcia-Garcia, C. Nickel-catalyzed borylation of halides and pseudohalides with tetrahydroxydiboron [B₂(OH)₄]. *J. Org. Chem.*, **2013**, vol. 78, 6427 – 6439.
91. Murphy, J. M., Tzschucke, C. C., Hartwig, J. F., V, Y. U. & Box, P. O. One-Pot Synthesis of Arylboronic Acids and Aryl Trifluoroborates by Ir-Catalyzed Borylation of Arenes. *Organic Letters*, **2007**, vol. 6, 11 – 14.
92. Hall, D. G. *Boronic Acids*, 2ª Edição, Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, **2011**.
93. Ishiyama, T., Murata, M. & Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.*, **1995**, vol. 60, 7508 – 7510.
94. Sumimoto, M., Iwane, N., Takahama, T. & Sakaki, S. Theoretical Study of Trans-metalation Process in Palladium-Catalyzed Borylation of Iodobenzene with Diboron. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, vol. 126, 10457 – 10471.
95. Morokuma, K. & Musaev, D. G. *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis: A Knowledge-Base for Designing Efficient Catalysis*, 1ª Edição, Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, **2008**.
96. Masuda, Y. Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates. *J. Org. Chem.*, **1997**, vol. 62, 6458 – 6459.
97. Murata, M., Oyama, T., Watanabe, S. & Masuda, Y. Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates. *J. Org. Chem.*, **2000**, vol. 65, 164 – 168.
98. Lam, K. C., Marder, T. B. & Lin, Z. Mechanism of the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacolborane. *Organometallics*, **2010**, vol. 29, 1849 – 1857.
99. Martin, T., Laguerre, C., Hoarau, C. & Marsais, F. Highly efficient borylation Suzuki coupling process for 4-bromo-2-ketothiazoles: Straightforward access to micrococinate and saramycetate esters. *Org. Lett.*, **2009**, vol. 11, 3690 – 3693.
100. Ishiyama, T. *et al.* Mechanism of the mild functionalization of arenes by diboron reagents catalyzed by iridium complexes. Intermediacy and chemistry of bipyridine-ligated iridium trisboryl complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, vol. 127, 14263 – 14278.
101. Liu, Y., Milo, L. J. & Lai, J. H. Recent progress in the synthesis of pyridinylboronic acids and esters. *Rev. Accounts Ark.*, **2013**, 135 – 153.
102. Molander, G. A., Katona, B. W. & Machrouhi, F. Development of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: Use of air-stable potassium

6. Referências bibliográficas

- alkynyltrifluoroborates in aryl alkynylations. *J. Org. Chem.*, **2002**, vol. 67, 8416 – 8423.
103. Patel, N. D. *et al.* Development of an Efficient Synthesis of (2-Aminopyrimidin-5-yl) Boronic Acid. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, vol. 20, 95 – 99.
104. Liu, G. & Lu, X. Cationic palladium complex catalyzed highly enantioselective intramolecular addition of arylboronic acids to ketones. A convenient synthesis of optically active cycloalkanols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, vol. 128, 16504 – 16505.
105. Srivastava, N., Dasgupta, S. K. & Banik, B. K. A remarkable bismuth nitrate-catalyzed protection of carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, vol. 44, 1191 – 1193.
106. Banik, B. K., Chapa, M., Marquez, J. & Cardona, M. A remarkable iodine-catalyzed protection of carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, vol. 46, 2341 – 2343.
107. Gopinath, R., Haque, S. J. & Patel, B. K. Tetrabutylammonium tribromide (TBATB) as an efficient generator of HBr for an efficient chemoselective reagent for acetalization of carbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, **2002**, vol. 67, 5842 – 5845.
108. Wuts, P. G. M. & Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edição, Wiley-Interscience, Nova Jérσία, 2006.
109. Wu, H.-H., Yang, F., Cui, P., Tang, J. & He, M.-Y. An efficient procedure for protection of carbonyls in Brønsted acidic ionic liquid [Hmim]BF₄. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, vol. 45, 4963 – 4965.
110. Meskens, F. A. J. Methods for the Preparation of Acetals from Alcohols or Oxiranes and Carbonyl Compounds. *Synthesis.*, **1981**, vol. 7, 501 – 522.
111. Sartori, G. *et al.* Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.*, **2004**, vol. 104, 199 – 250.
112. Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Volume 1a, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, EUA, **2002**.
113. Potukuchi, H. K., Spork, A. P. & Donohoe, T. J. Palladium-catalyzed α -arylation of carbonyls in the de novo synthesis of aromatic heterocycles. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, vol. 13, 4367 – 4373.
114. Jia, Y.-X., Katayev, D. & Kündig, E. P. Synthesis of 3-hydroxyoxindoles by Pd-catalysed intramolecular nucleophilic addition of aryl halides to α -ketoamides. *Chem. Commun.*, **2010**, vol. 46, 130 – 132.
115. Tomita, D., Yamatsugu, K., Kanai, M. & Shibasaki, M. Enantioselective synthesis of SM-130686 based on the development of asymmetric Cu(I)F catalysis to access 2-oxindoles containing a tetrasubstituted carbon. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, vol. 131, 6946 – 6948.
116. He, J.-Q. *et al.* Nickel-catalyzed intramolecular addition of vinyl or aryl bromides to ketoamides. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, vol. 55, 2805 – 2808.
117. Bolm, C. & Hildebrand, J. P. Palladium-catalyzed N-arylation of sulfoximines with aryl bromides and aryl iodides. *J. Org. Chem.*, **2000**, vol. 65, 169 – 175.
118. Solé, D., Mariani, F., Fernández, I. & Sierra, M. a. Intramolecular Pd(0)-catalyzed reactions of (2-iodoanilino)-aldehydes: A joint experimental-computational

- study. *J. Org. Chem.*, **2012**, vol. 77, 10272 – 10284.
119. Solé, D., Fernández, I. & Sierra, M. Control over the chemoselectivity of Pd-catalyzed cyclization reactions of (2-iodoanilino)carbonyl compounds. *Chemistry*, **2012**, vol. 18, 6950 – 6958.
 120. Solé, D., Vallverdú, L., Solans, X., Font-Bardía, M. & Bonjoch, J. Intramolecular Pd-mediated processes of amino-tethered aryl halides and ketones: Insight into the ketone α -arylation and carbonyl-addition dichotomy. A new class of four-membered azapalladacycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, vol. 125, 1587 – 1594.
 121. Solé, D. & Serrano, O. Palladium-catalyzed intramolecular nucleophilic substitution at the alkoxycarbonyl group. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2007**, vol. 46, 7270 – 7272.
 122. Evans, P. A. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions. Angewandte Chemie International Edition*, 1ª Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemanha, **2005**.
 123. Ryland, B. L. & Stahl, S. S. Practical Aerobic Oxidations of Alcohols and Amines with Homogeneous Copper/TEMPO and Related Catalyst Systems. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2014**, vol. 53, 8824 – 8838.
 124. Griffith, W. P., Ley, S. V., Whitcombe, G. P. & White, A. D. Preparation and use of tetra-n-butylammonium per-ruthenate (TBAP reagent) and tetra-n-propylammonium per-ruthenate (TPAP reagent) as new catalytic oxidants for alcohols. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, vol. 21, 1625 – 1627.
 125. Ley, S. V., Norman, J., Griffith, W. P. & Marsden, S. P. Tetrapropylammonium Perruthenate, $\text{Pr}_4\text{N}^+ \text{RuO}_4^-$, TPAP: A Catalytic Oxidant for Organic Synthesis. *Synthesis*, 1994, vol. 7, 639 – 666.
 126. Dess, D. B. & Martin, J. C. Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.*, **1983**, vol. 48, 4155 – 4156.
 127. Huang, S.-L. & Swern, D. Oxidation of N-acyl-, N-sulfonyl-, and N-arylsulfilimines to sulfoximines by m-chloroperoxybenzoate anion. *J. Org. Chem.*, **1979**, vol. 44, 2510 – 2513.
 128. Viana, H. *et al.* Sequential alcohol oxidation/putative homo Claisen–Tishchenko-type reaction to give esters: a key process in accessing novel biologically active lactone macrocycles. *RSC Adv.*, **2016**, vol. 6, 63214 – 63223.
 129. Sanford, E. M., Lis, C. C. & McPherson, N. R. The Preparation of Allyl Phenyl Ether and 2-Allylphenol Using the Williamson Ether Synthesis and Claisen Rearrangement. *J. Chem. Educ.*, **2009**, vol. 86, 1422.
 130. Pappo, R., Allen, Jr., D. S., Lemieux, R. U. & Johnson, W. S. Notes - Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds. *J. Org. Chem.*, **1956**, vol. 21, 478 – 479.
 131. Nicolaou, K. C., Adsool, V. A. & Hale, C. R. H. An Expedient Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefinic Bonds with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NMO, and Catalytic OsO_4 . *Org. Lett.*, 2011, vol. 21, 1552 – 1555.
 132. Yu, W., Mei, Y., Kang, Y., Hua, Z. & Jin, Z. Improved Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefins by OsO_4 – NaIO_4 . *Org. Lett.*, **2004**, vol. 6, 3217 – 3219.
 133. VanRheenen, V., Kelly, R. C. & Cha, D. Y. An improved catalytic OsO_4 oxidation of

- olefins to -1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, vol. 17, 1973 – 1976.
134. Roush, W. R., Bannister, T. D., Wendt, M. D., Jablonowski, J. a & Scheidt, K. A. Studies on the Synthesis of Bafilomycin A 1 : Stereochemical Aspects of the Fragment Assembly Aldol Reaction for Construction of the C(13) -C(25) Segment. *Society.*, **2002**, vol. 67, 4275 – 4283.
135. Ouellet, S. G., Bernardi, A., Angelaud, R. & O'Shea, P. D. Regioselective SNAr reactions of substituted difluorobenzene derivatives: practical synthesis of fluoroaryl ethers and substituted resorcinols. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, vol. 50, 3776 – 3779.
136. Reddy, D. S., Padhi, B. & Mohapatra, D. K. Highly Stereocontrolled Synthesis of trans -2,6-Disubstituted-5-methyl-3,6-dihydropyrans: Stereoselective Synthesis of the Bicyclic Core of Penostatin B. *J. Org. Chem.*, **2015**, vol. 80, 1365 – 1374.
137. Rout, J. K. & Ramana, C. V. Total Synthesis of (–)-Sacidumignans B and D. *J. Org. Chem.*, **2012**, vol. 77, 1566 – 1571.
138. Mehta, G. & Shinde, H. M. An Approach to seco -Prezizaane Sesquiterpenoids: Enantioselective Total Synthesis of (+)-1S -Minwanenone. *J. Org. Chem.*, **2012**, vol. 77, 8056 – 8070.
139. Wittig, G. & Geissler, G. Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, vol. 580, 44 – 57.
140. Byrne, P. A. & Gilheany, D. G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, vol. 42, 6670 – 6696.
141. Sykes, P. *A guidebook to mechanism in organic chemistry*, 6ª Edição, Logman Scientific & Technical, co-publicado nos EUA com, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, EUA, **1966**.
142. Barrett, A. G. M. & Pen, M. Total Synthesis and Structural Elucidation of the Antifungal Agent Papulacandin D. *J. Org. Chem.*, **1996**, vol. 61, 1082 – 1100.
143. Vedejs, E. & Marth, C. F. Mechanism of the Wittig reaction: the role of substituents at phosphorus. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, vol. 110, 3948 – 3958.
144. Abeywickrema, A. N., Beckwith, A. L. J. & Gerba, S. Consecutive ring closure and neophyl rearrangement of some alkenylaryl radicals. *J. Org. Chem.*, **1987**, vol. 52, 4072 – 4078.
145. Shankaran, K., Sloan, C. P. & Snieckus, V. Synthetic Connections to the aromatic directed metalation reaction. Radical-induced cyclization to substituted benzofurans, benzopyrans, and furopyridines. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, vol. 26, 6001 – 6004.
146. Nahm, S. & Weinreb, S. M. N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, vol. 22, 3815 – 3818.
147. Sivaraman, B., Manjunath, B. N., Senthilmurugan, A., Harikrishna, K. & Singh, A. I. Weinreb amide based building blocks for convenient access to various synthetic targets. *Indian J. Chem.*, **2009**, vol. 48B, 1749 – 1756.
148. Hisler, K., Tripoli, R. & Murphy, J. A. Reactions of Weinreb amides: formation of aldehydes by Wittig reactions. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, vol. 47, 6293 – 6295.
149. Tetrahydrofuran. *Org. Synth, Coll.*, **1936**, vol. 16, 77, disponível em <http://www.orgsyn.org/demo.aspx?prep=CV2P0566>.

150. Surprenant, K. S. Dioxane em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7^a Edição, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemanha, **2011**.
151. Fang, H., Kaur, G., Yan, J. & Wang, B. An efficient synthesis of sterically hindered arylboronic acids. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, vol. 46, 1671 – 1674.
152. Oestreich, M. *The Mizoroki–Heck Reaction*, 1^a Edição, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, Reino Unido, **2009**.
153. Dounay, A. B. & Overman, L. E. The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis. *Chem. Rev.*, **2003**, vol. 103, 2945 – 2964.
154. Shibasaki, M., Boden, C. D. J. & Kojima, A. The asymmetric Heck reaction. *Tetrahedron*, **1997**, vol. 53, 7371 – 7395.
155. Cabri, W. & Candiani, I. Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, vol. 28, 2 – 7.
156. Rigby, J. H., Hughes, R. C. & Heeg, M. J. Endo-Selective Cyclization Pathways in the Intramolecular Heck Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, vol. 117, 7834 – 7835.
157. Klein, J. E. M. N., Müller-Bunz, H., Ortin, Y. & Evans, P. Formation of cyclic sulfonamides via an unusual 8-endo-trig Heck olefination reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, vol. 49, 7187 – 7190.
158. Kojima, A., Takemoto, T., Sodeoka, M. & Shibasaki, M. Catalytic Asymmetric Synthesis of Halenaquinone and Halenaquinol. *J. Org. Chem.*, **1996**, vol. 61, 4876 – 4877.
159. Grigg, R., Stevenson, P. & Worakun, T. Rhodium- and palladium-catalysed formation of conjugated mono- and bis-exocyclic dienes. 5-Exo-trig versus 6-endo-trig cyclisations. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, vol. 16, 1073.
160. Grigg, R., Sridharan, V., Stevenson, P. & Worakun, T. Palladium(II) catalysed construction of tetrasubstituted carbon centres, and spiro and bridged-ring compounds from enamides of 2-iodobenzoic acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, vol. 23, 1697 - 1699.
161. Sakamoto, T., Nagano, T., Kondo, Y. & Yamanaka, H. Condensed Heteroaromatic Ring Systems; XVII: Palladium-Catalyzed Cyclization of β -(2-Halophenyl)amino Substituted α,β -Unsaturated Ketones and Esters to 2,3-Disubstituted Indoles. *Synthesis*, **1990**, vol. 3, 215 – 218.
162. Beletskaya, I. P. & Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.*, **2000**, vol. 100, 3009 – 3066.
163. Cahiez, G. & Moyeux, A. Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions. *Chem. Rev.*, **2010**, vol. 110, 1435 – 1462.
164. Jorapur, Y. R. & Chi, D. Y. Intramolecular cycloalkylation of pyrrole in ionic liquids and immobilized ionic liquids. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, vol. 32, 3130 – 3132.
165. Bloome, K. S., McMahan, R. L. & Alexanian, E. J. Palladium-catalyzed heck-type reactions of alkyl iodides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, vol. 133, 20146 – 20148.
166. Armarego, W. L. F. & Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5^a Edição, Butterworth-Heinemann, Burlington, MA, **2003**.

